

SÉRIE A, N° 2000

N° D'ORDRE : 2867

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Albert RAYNAUD

1^{re} THÈSE. — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. (Étude des états d'intersexualité qui en résultent.)

2^e THÈSE. — Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale de la Souris.

23 JUIN 1942

Soutenues le

1942, devant la Commission d'examen.

MM. M. CAULLERY, *Président.*

CH. PÉREZ

P. GRASSÉ

} *Examineurs.*

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, rue de la Sorbonne

1942



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

Nom du Candidat : **RAYNAUD.**

Prénom : **Albert.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre : **2867.**

RAYNAUD (Albert). — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. (Etude des états d'intersexualité qui en résultent). -- *Paris*, Hermann, éditeur, 1942, in-8°, xii-464 p. + 19 pl. h.-t.

Th. Sc. nat. Paris, 1942. N° 2867.

RAYNAUD (Albert). — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. (Etude des états d'intersexualité qui en résultent). -- *Paris*, Hermann, éditeur, 1942, in-8°, xii-464 p. + 19 pl. h.-t.

Th. Sc. nat. Paris, 1942 N° 2867.

RAYNAUD (Albert). — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. (Etude des états d'intersexualité qui en résultent). -- *Paris*, Hermann, éditeur, 1942, in-8°, xii-464 p. + 19 pl. h.-t.

Th. Sc. nat. Paris, 1942. N° 2867.

RAYNAUD (Albert). — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. (Etude des états d'intersexualité qui en résultent). -- *Paris*, Hermann, éditeur, 1942, in-8°, xii-464 p. + 19 pl. h.-t.

Th. Sc. Nat. Paris, 1942 N° 2867.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Albert RAYNAUD

1^{re} THÈSE. — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. (Etude des états d'intersexualité qui en résultent.)

2^e THÈSE. — Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale de la Souris.

Soutenues le

1942, devant la Commission d'examen.

MM. M. CAULLERY, *Président.*

Ch. PÉREZ

P. GRASSÉ

} *Examineurs.*

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, rue de la Sorbonne

1942

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyens honoraires . . M. MOLLIARD.

M. CH. MAURAIN.

Doyen M. P. MONTEL, *Professeur*, Théorie des fonctions.

<i>Professeurs honoraires</i>	{	LÉON BRILLOUIN.	G. BERTRAND.	CAULLERY.
		AUGER.	CH. FABRY.	CARTAN.
		DANGEARD.	LÉON BERTRAND.	E. BOREL.
		LESPIEAU.	WINTREBERT.	A. COTTON.
		VESSIOT.	DUBOSCQ.	J. DRACH.
		PORTIER.	BOHN.	M. GUICHARD.
		LAPICQUE.	RABAUD.	LABROUSTE.



PROFESSEURS

Charles PÉREZ . . .	T	Zoologie.	TOUSSAINT . . .	Technique Aéronautique.
L. BLARINGHEM . .	T	Botanique.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	G. RIBAUD	T Hautes températures.
C. MAUGUIN	T	Minéralogie.	CHAZY	T Mécanique rationnelle.
A. DENJOY	T	Géométrie supérieure.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
L. LUTAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	CROZE	Recherches physiques.
G. BRUHAT	T	Physique.	DUPONT	T Théories chimiques.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.	VALIRON	T Calcul différentiel et intégral.
A. DEBIÈRE	T	Physique générale et Radioactivité.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
A. DUFOUR	T	Physique (P. C. B.).	MILLOT	Biologie animale (P. C. B.).
L. DUNOYER	T	Chimie physique.	F. PERRIN	Théories physiques.
M. JAVILLIER	T	Chimie biologique.	VAVON	T Chimie organique.
Henri VILLAT	T	Mécanique des fluides et applications.	G. DARMOIS	Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Ch. JACOB	T	Géologie.	CHATTON	T Biologie maritime.
P. PASCAL	T	Chimie générale.	AUBEL	Chimie biologique.
M. FRÉCHET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.	J. BOURCART	Géographie physique et Géologie dynamique.
E. ESCLANGON	T	Astronomie.	M ^{me} JOLIOT-CURIE . .	Physique générale et Radioactivité.
H. BÉGHIN	T	Mécanique physique et expérimentale.	PLANTEFOL	Biologie végétale (P. C. B.).
FOCH	T	Mécanique expérimentale des fluides.	CABANNES	T Recherches physiques.
PAUTHENIER		Physique (P. C. B.).	GRASSÉ	T Zoologie (Evolution des êtres organisés).
De BROGLIE	T	Théories physiques.	PRÉVOST	Chimie organique.
CHRÉTIEN		Optique appliquée.	BOULIGAND	Mathématiques.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	CHAUDRON	Chimie (P. C. B.).
VILLEY		Mécanique physique et expérimentale.	WYART	Minéralogie.
COMBES	T	Physiologie végétale.	TEISSIER	Zoologie.
GARNIER	T	Application de l'analyse à la géométrie.	MANGENOT	Biologie végét. (P. C. B.).
PÉRÈS		Mécanique rationnelle.	P. AUGER	Physique.
HACKSPILL	T	Chimie minérale.	MONNIER	Physiologie générale.
			PIVETEAU	Géologie.
			ROCARD	Physique.
			H. CARTAN	Calcul différentiel.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK

A MONSIEUR LE DOCTEUR EMIL WITSCHI

Professeur de Zoologie à l'Université d'Iowa

*En hommage à l'analyse approfondie des
processus de la différenciation sexuelle em-
bryonnaire qu'il a effectuée dans les diffé-
rentes classes de Vertébrés.*

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
I. Généralités	1
II. Méthodes expérimentales, plan des recherches et de l'exposé .	6
III. Technique générale	11
IV. Résumé des principales étapes de la différenciation sexuelle normale de l'embryon de Souris	17

PREMIÈRE PARTIE

Modification expérimentale de la différenciation sexuelle embryonnaire.

CHAPITRE I. — Modification de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par injection d'une hormone androgène à la mère en gestation		22
Conditions expérimentales		22
Effets des injections sur l'évolution de la gestation		27
Effets des injections sur la différenciation sexuelle des embryons...		31
A. Etude de l'appareil génital des souris femelles nouvellement provenant de mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone pendant la gestation		
a) Examen macroscopique		32
b) Etude histologique		34
Glandes génitales		34
Voies génitales mâles (rete, épидидymes, canaux de Wolff).		41
Canaux de Müller		45
Connexions établies entre les canaux de Wolff, de Müller et l'urètre		49
Topographie de l'urètre au niveau du point d'aboutissement des voies génitales		51
Destinée du sinus uro-génital : étude de la topographie de la partie inférieure de l'urètre		52
Glandes accessoires (vésicules séminales, glandes coagulantes, ébauches prostatiques)		55
Tubercule génital		58
B. Etude de l'appareil génital des Souris mâles provenant de mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone pendant la gestation		
Glandes génitales		58
Voies génitales (canaux de Müller, canaux de Wolff).....		59
Glandes annexes		61
Urètre, tubercule génital		61
Conclusions		63

CHAPITRE II. — Modification de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par injection d'hormones œstrogènes à la mère en gestation	66
Matériel et conditions expérimentales	66
I. Injections de dipropionate d'œstradiol à la souris en gestation...	67
1) Effets des injections sur l'évolution de la gestation.....	67
2) Effets des injections sur la différenciation sexuelle des embryons	74
A. Etude de l'appareil génital des Souris mâles nouveau-nées provenant de mères ayant reçu des injections de dipropionate d'œstradiol	74
a) Examen macroscopique	74
b) Etude histologique	81
Glandes génitales	81
Voies génitales :	
Canaux de Müller	86
Canaux de Wolff	92
Connexions entre les voies génitales et l'urètre	94
Topographie de l'urètre au niveau du point d'aboutissement des voies génitales	101
Destinée du sinus uro-génital : Etude topographique et histologique de la partie moyenne et inférieure de l'urètre	104
Glandes annexes (vésicules séminales, glandes coagulantes, ébauches prostatiques, glandes de Cowper)	110
Tubercule génital.....	114
B. Etude de l'appareil génital des Souris femelles nouveau-nées provenant de mères ayant reçu des injections de dipropionate d'œstradiol	115
a) Examen macroscopique.....	115
b) Etude histologique :	
Glandes génitales	116
Voies génitales :	
Canaux de Müller.....	118
Canaux de Wolff.....	120
Connexions entre les voies génitales et l'urètre	124
Topographie de l'urètre au niveau du point d'aboutissement des voies génitales.....	128
Destinée du sinus uro-génital : étude topographique et histologique de la partie moyenne et inférieure de l'urètre	130
Glandes accessoires (vésicules séminales, glandes coagulantes, ébauches prostatiques, glandes de Cowper	131
Tubercule génital	134
II. Injections de dihydrostilbœstrol à la souris en gestation	134
Conclusions	138

CHAPITRE III. — Modification de la différenciation sexuelle des em-	
bryons de Souris par injection simultanée d'une hormone	
androgène et d'une hormone œstrogène à la mère en gestation.	141
Conditions expérimentales	142
Effets généraux des injections	143
Effets des injections sur la différenciation sexuelle des embryons ..	149
A. Effets des injections sur le développement des mamelons ..	149
B. Effets des injections sur le développement des glandes	
génitales	151
C. Effets des injections sur les voies génitales (canaux de	
Wolff et de Müller) des embryons	153
D. Relation des canaux de Wolff et de Müller avec l'urètre ..	170
E. Effets des injections sur le développement des glandes	
annexes	172
F. Effets des injections sur le développement du sinus uro-	
génital des embryons	181
G. Effets des injections sur le développement des organes	
génitaux externes	187
Conclusions	187
CHAPITRE IV. — Essais de modification de la différenciation sexuelle	
des embryons de Souris par injection d'un extrait de testicules	
de fœtus de Veau à la mère en gestation	189
I. Matériel et méthodes de préparation de l'extrait de testicules	
de fœtus de Veau	190
II. Etude des effets de la fraction éthersoluble de l'extrait de	
testicules de fœtus de Veau	192
A. Recherche du pouvoir androgène de l'extrait	192
B. Effets, sur la différenciation sexuelle des embryons, des	
injections d'extrait de testicules de fœtus de Veau à la	
Souris en gestation	193
a) Effets sur la différenciation sexuelle des embryons de	
sexe femelle	193
Glandes génitales	194
Voies génitales :	
Tubules mésonéphriques antérieurs	196
Canaux de Wolff, canaux de Müller	196
Glandes annexes	197
Sinus uro-génital, organes génitaux externes	198
b) Effets sur la différenciation sexuelle des embryons de	
sexe mâle	200
Testicules, voies génitales, glandes annexes	201
Conclusions	202

DEUXIÈME PARTIE

Evolution, après la naissance, des modifications de la différenciation sexuelle

provoquées pendant la vie embryonnaire

(Etude des intersexués adultes).

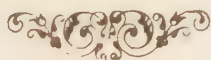
CHAPITRE I. — Etude de l'évolution, après la naissance, du tractus génital des Souris femelles nées de mères ayant reçu des injections d'hormone androgène pendant la gestation	206
A. Etude du tractus génital des souris femelles intersexuées données à la naissance à une mère étrangère non injectée (Etat du tractus génital femelle, état du tractus génital mâle)	206
B. Etude du tractus génital des souris femelles intersexuées élevées par leur mère injectée	229
Etude du tractus génital des souris femelles intersexuées élevées par leur mère et n'ayant pas reçu d'injection d'hormone mâle après la naissance	229
Etude du tractus génital des souris femelles intersexuées recevant après la naissance des injections de propionate de testostérone	240
CHAPITRE II. — Etude de l'évolution, après la naissance, du tractus génital d'une souris mâle provenant d'une mère ayant reçu des injections d'hormone œstrogène pendant la gestation....	261

TROISIÈME PARTIE

Interprétation et discussion des résultats expérimentaux.

CHAPITRE I. — Les hormones génitales et la différenciation sexuelle des glandes génitales des Mammifères	266
CHAPITRE II. — Les hormones génitales et le développement des voies génitales (canaux de Wolff et de Müller) de l'embryon....	275
A. Action des hormones androgènes.....	275
B. Action des hormones œstrogènes.....	278
C. Les différentes étapes de l'évolution des voies génitales des embryons et leur déterminisme	295
CHAPITRE III. — L'évolution du sinus uro-génital, ses réactions aux hormones génitales	304
1) Les transformations d'ordre topographique du sinus uro-génital.	305
2) Les transformations histologiques de la paroi épithéliale du sinus uro-génital	313
A. Action des hormones androgènes	313
B. Action des hormones œstrogènes	314
3) Les « réactions paradoxales » de type vaginal produites par les substances œstrogènes chez les Mammifères mâles (A. chez la Souris, B. chez les autres Mammifères)	319

4) Les hypothèses proposées pour rendre compte des réactions de type vaginal observées chez les mâles oestrinisés	328
A. Les hypothèses müllériennes.....	329
B. L'hypothèse de ZUCKERMAN	330
5) La démonstration de la capacité de prolifération, sous un stimulus œstrogène, de l'épithélium du sinus uro-génital des embryons des deux sexes	331
6) La dérivation à partir du sinus uro-génital, des organes dont l'épithélium subit, sous l'action œstrogène, la métaplasie et la prolifération	334
7) Variations de la sensibilité de l'épithélium du sinus uro-génital.	341
CHAPITRE IV. — L'action modelante des hormones génitales vis-à-vis de l'ébauche des organes génitaux externes	348
CHAPITRE V. — Comparaison entre les résultats obtenus dans les expériences d'intersexualité hormonale réalisées chez la Souris, et les modifications de la différenciation sexuelle observées chez les <i>free-martins</i>	352
CHAPITRE VI. — Neutralité du somæ chez la Souris	365
CHAPITRE VII. — Historique des travaux d'intersexualité réalisés chez les Mammifères	376
CHAPITRE VIII. — Considérations générales sur les étapes successives et l'enchaînement des processus de la différenciation sexuelle des embryons des Mammifères	421
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	427
REMERCIEMENTS	433
BIBLIOGRAPHIE	436





INTRODUCTION

I. — GÉNÉRALITÉS

LORSQU'ONT été entreprises, en 1936, les recherches qui font l'objet de ce travail, les possibilités de modification expérimentale de la différenciation sexuelle de l'embryon des Mammifères étaient encore du domaine de l'hypothèse.

Leur réalisation paraissait cependant extrêmement probable étant donné, d'une part les résultats obtenus par divers expérimentateurs dans les autres classes de Vertébrés (Amphibiens et Oiseaux en particulier) et d'autre part l'observation assez fréquente d'états intersexuels dits « spontanés » chez plusieurs Mammifères (et plus particulièrement chez les *Free-martins* bovins).

Il suffira, pour donner une idée des résultats acquis depuis cette date, de dire que l'expérimentateur peut actuellement faire évoluer à son gré, les voies génitales internes et les organes génitaux externes de plusieurs embryons de Mammifères, dans le sens mâle ou dans le sens femelle. Bien que certains problèmes soulevés par cette étude n'aient pas encore reçu de réponse, et qu'on ne soit pas parvenu à diriger l'évolution de la glande génitale, beaucoup des transformations non encore obtenues ne tarderont pas à être expérimentalement réalisées.

Les résultats acquis dans ce domaine sont dus à un groupe de chercheurs expérimentant sur du matériel différent : c'est M^{me} Vera DANTCHAKOFF qui, au mois de novembre 1936, a ouvert la voie à ces travaux en réalisant d'une manière élégante la masculinisation des fœtus femelles de cobaye par l'injection directe d'une hormone mâle dans l'embryon *in utero*. Mais cette technique

extrêmement délicate ne devait pas permettre à l'auteur d'obtenir de nombreux résultats ; elle s'est révélée également inappropriée pour étudier l'effet des hormones œstrogènes à un stade précoce de la gestation ; c'est ainsi que M^{me} DANTCHAKOFF n'a pu réussir à provoquer le développement des canaux de Müller des fœtus mâles. C'est aux chercheurs américains GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. que l'on doit la réalisation expérimentale pratique des états d'intersexualité — masculinisation et féminisation des embryons — chez le rat, par l'injection des hormones génitales à la femelle gestante (1937-1941).

Enfin sur l'instigation de nos deux maîtres, MM. les professeurs A. VANDEL et A. LACASSAGNE nous avons réalisé des expériences semblables sur l'embryon de souris, en injectant les hormones soit directement dans le fœtus (hormone androgène), soit à la mère en gestation. Les deux stades, masculinisation des femelles et féminisation des mâles, ont pu être réalisés au cours des années 1937 à 1942. L'effet combiné des hormones mâle et femelle a pu être également étudié.

Des résultats accessoires ont été apportés par plusieurs autres expérimentateurs travaillant aux États-Unis et en Angleterre ; mais il s'agit là d'apports secondaires, et non d'une étude systématique des modifications de la différenciation sexuelle des embryons de Mammifères.

C'est cette étude complète que nous avons entreprise sur l'embryon de souris, au cours de cinq années de recherches et c'est l'exposé des résultats obtenus qui fait l'objet de ce travail.

Deux transformations principales, représentant des déviations des processus normaux de la différenciation sexuelle embryonnaire, ont pu être réalisées :

D'une part, la masculinisation des embryons de sexe femelle sous l'action d'un stimulus androgène ; les femelles « masculinisées » ainsi obtenues naissent avec un tractus génital mâle (canaux de Wolff, glandes annexes, urètre mâle et organes génitaux externes mâles) et un tractus génital femelle (ovaires et canaux de Müller).

D'autre part, la féminisation des embryons de sexe mâle sous l'action d'un stimulus œstrogène ; les nouveau-nés mâles ainsi « féminisés » possèdent à la naissance deux testicules, deux canaux déférents, deux cornes utérines, un utérus et un vagin.

Les individus ainsi obtenus sont en général qualifiés d'intersexués ; on devrait en réalité leur appliquer la dénomination d'êtres amphisexués : le résultat du traitement hormonal est en effet double : d'une part prolonger et étendre au stade adulte l'état d'amphisexualité du tractus génital interne (coexistence des canaux de Wolff et de Müller et des glandes annexes) normalement réalisé chez l'embryon, et d'autre part inverser l'histogenèse des organes bipotentiels dérivant d'une ébauche commune aux deux sexes. Ainsi quand l'action hormonale a été intense et a déterminé une transformation profonde de la différenciation sexuelle de l'embryon, il en résulte non pas la réalisation d'états intermédiaires entre les deux sexes, mais l'acquisition d'un complexe hétérogène de voies génitales entièrement du type mâle et de voies génitales entièrement du type femelle. C'est là le cas général ; de véritables états intersexuels ne se présentent que quand l'action hormonale a été faible et incomplète : ils n'intéressent alors que les ébauches bipotentielles communes aux deux sexes, dont l'histogenèse incomplètement inversée aboutit à l'édification d'organes dont la structure est intermédiaire entre le type mâle et le type femelle : la masculinisation incomplète du sinus urogénital des fœtus femelles donne naissance à un urètre mâle incomplètement fermé, doublé d'une ébauche vaginale, de même une féminisation légère entraîne la réalisation d'un pénis hypospade, ou d'une ébauche pénienne incomplète accompagnant un rudiment vaginal.

Le sens des recherches que nous avons entreprises et la signification des transformations obtenues, n'apparaissent avec netteté que si l'on a une connaissance exacte de la nature des questions qui se posaient, des problèmes que nous avions à résoudre.

Comme toute étude morphogénétique, ces recherches d'histogenèse sexuelle touchent à trois problèmes fondamentaux :

a) UN PROBLÈME D'EMBRYOLOGIE ET D'HISTOGENÈSE.

L'analyse des transformations produites par l'action hormonale ne peut se borner à une étude histologique topographique des organes appartenant aux individus intersexués obtenus ; la connaissance des diverses étapes de l'histogenèse normale d'un organe, des stades morphologiques successifs par lesquels il passe, est indispensable pour pénétrer plus avant dans cette analyse, et apprendre

suivant quels processus s'effectue l'histogenèse provoquée. Étant donné les imprécisions et les lacunes existant dans la littérature au sujet du développement du tractus génital de la souris, nous avons dû reprendre l'étude de la différenciation sexuelle normale embryonnaire de ce Rongeur ; ces recherches font l'objet d'un mémoire publié dans le *Bulletin biologique de France et Belgique* (1942, supplément n° 29). Nous y renvoyons le lecteur et nous nous contenterons d'apporter ici (p. 17) un simple résumé des principaux faits mis en évidence dans ce travail, et des notions indispensables à l'interprétation des déviations de l'histogenèse normale.

La comparaison des processus de l'histogenèse dirigée par l'action hormonale et des processus de la morphogenèse normale met en évidence leur similitude. Ainsi serons-nous conduits à envisager les rapports existant entre les facteurs qui sont à l'origine du développement normal d'une part, provoqué de l'autre. C'est grâce à la réalisation de ces déviations de l'histogenèse, de ces anomalies de la sexualité que nous pourrons pénétrer plus avant dans l'étude des mécanismes normaux, saisir la nature et le jeu des facteurs responsables de l'organogenèse normale ; et cette connaissance toute imparfaite qu'elle soit à l'heure actuelle n'en constitue pas moins une des plus précieuses acquisitions obtenues expérimentalement dans le domaine de l'histogenèse sexuelle embryonnaire.

b) UN PROBLÈME RELATIF AUX POTENTIALITÉS ET À LA DÉTERMINATION DES ÉBAUCHES DES ORGANES SEXUELS.

L'étude embryologique nous a révélé les stades morphologiques successifs par lesquels passent, au cours de leur développement, les ébauches des différents organes sexuels de l'embryon. L'étude expérimentale va nous permettre de mettre en évidence les potentialités de certaines ébauches qui, normalement, ne s'extériorisent pas dans l'un des deux sexes. C'est par l'étude des femelles intersexuées que nous pourrons connaître quelles sont les potentialités évolutives du tractus génital mâle qui s'est développé chez elles sous l'action de l'hormone androgène agissant pendant la vie embryonnaire. Inversement l'examen du sort du système müllérien développé chez les embryons mâles nous apportera des indications précises sur ses capacités évolutives.

L'existence de capacités réactionnelles doubles dans certaines

ébauches uniques dans les deux sexes, mais communes aux deux sexes (sinus urogénital, organes génitaux externes), apparaîtra dans l'analyse de leur modelage sexuel et nous permettra d'établir leur indifférence primitive et leur bipotentialité. Ces deux ensembles de faits nous conduiront alors à aborder, cette fois sur des bases expérimentales, le problème de la *neutralité sexuelle du soma*, celui de l'*équipotentialité* des organes homologues dans les deux sexes, et la notion plus importante de *bipotentialité évolutive* de certains ensembles tissulaires.

Le problème plus complexe de la détermination des potentialités des ébauches se posait également : ces potentialités sont certainement acquises à des stades très précoces de l'ontogenèse et liées à la mise en place du matériel présomptif de ces structures. La spécificité réactionnelle d'un ensemble cellulaire homogène, à une hormone de type sexuel donné, s'est toujours affirmé dans nos expériences sur l'embryon de souris. Cette constatation permet alors de déceler dans certains territoires (sinus urogénital) des intrications de potentialités, dont l'origine et le stade de la détermination ne peuvent être établis par l'étude morphologique, mais que l'étude expérimentale révèle. Et ici aussi, ce sont les réactions anormales que nous avons déterminées par l'introduction, dans un embryon de sexe donné, de fortes quantités de l'hormone hétérologue, qui nous éclairent sur la connaissance des propriétés normales des tissus, en permettant l'extériorisation des potentialités latentes restées jusqu'ici méconnues.

c) UN PROBLÈME D'ENDOCRINOLOGIE ET DE PHYSIOLOGIE SEXUELLE DE L'EMBRYON.

Enfin, l'introduction d'un agent hormonal étranger dans l'organisme embryonnaire, entraîne des perturbations dans ses fonctions hormonales ; l'hormone injectée interfère avec les mécanismes aboutissant à la production des substances sexuelles de l'embryon, et de ces interactions découlent des effets d'apparence antagonistes ou inhibiteurs. Dans cette chaîne de réactions, dont nous connaissons l'origine et l'aboutissement, il est possible que certaines glandes endocrines du fœtus constituent des maillons. Nous serons ainsi conduits à envisager les liaisons qui existent entre les processus successifs qui conduisent à la différenciation sexuelle du

tractus génital embryonnaire. L'étude de ces mécanismes ouvre à la recherche expérimentale un des plus importants chapitre de la physiologie sexuelle de l'embryon des Mammifères.

Cette vue d'ensemble sommaire fait apparaître toute la complexité du problème que posaient l'étude de la différenciation sexuelle de l'embryon et les essais de modification expérimentale de cette différenciation ; ces recherches, relatives à un aspect particulier de la sexualité, ne constituent pas une branche indépendante, un domaine isolé ; la réalisation de l'intersexualité embryonnaire ne représente qu'un aspect du grand problème de la morphogénèse embryonnaire. En le traitant à ce point de vue, en l'envisageant sous cet angle plus général, nous pensons l'avoir replacé sur son véritable terrain, celui des *déterminismes* et des *différenciations ontogénétiques*.

II. — MÉTHODES EXPÉRIMENTALES, PLAN DES RECHERCHES ET DE L'EXPOSÉ

Le but que nous nous sommes proposés d'atteindre en entreprenant cette étude était la connaissance des mécanismes morphogénétiques et physiologiques qui, au cours de la vie embryonnaire, concourent à la réalisation de la différenciation sexuelle normales des embryons de souris.

Plusieurs méthodes s'offraient à l'expérimentateur pour essayer de résoudre ce problème. Certaines ont dû être écartées pour des raisons d'ordre purement technique.

La méthode la plus satisfaisante consistait à supprimer, dans chaque cas, le ou les facteurs que nous présumions être à l'origine de la transformation observée. En particulier, l'ablation des gonades s'avérait nécessaire pour connaître comment évoluerait le soma en dehors de toute action hormonale. Nous avons donc entrepris des essais de castration précoce de l'embryon (chirurgicalement ou par cautérisation) et des tentatives de destruction de l'hypophyse ; aucun de ces essais n'a pu être réalisé d'une façon satisfaisante aussi ne sera-t-il pas fait mention de ces recherches dans notre exposé.

La deuxième méthode consistait en l'introduction, dans un embryon de sexe donné, d'un facteur supplémentaire, le facteur que

nous présumions être à l'origine de la différenciation d'un caractère qui s'extériorise seulement dans le sexe opposé. C'est ce procédé qui est à la base de toutes les expériences qui sont rapportées dans ce mémoire. La transplantation des glandes génitales d'un embryon à l'autre s'avérant extrêmement délicate, nous avons limité pour l'instant nos investigations à l'étude des effets d'une hormone de type sexuel donné, sur la différenciation sexuelle de l'embryon de sexe opposé. Bien que nous ayons réalisé dans quelques cas l'introduction de l'hormone dans le fœtus *in utero*, la majorité des expériences ont été effectuées en faisant parvenir l'hormone aux fœtus par l'intermédiaire de la circulation maternelle. C'est l'exposé des résultats de ces expériences qui fait l'objet de la première partie de ce travail.

1° Les effets des hormones androgènes sur les fœtus de sexe femelle ont été étudiés au cours des années 1937-1941 ; les divers caractères de masculinisation de ces embryons sont décrits dans le chapitre I de cette première partie.

2° L'étude de l'action des hormones œstrogènes sur les fœtus et en particulier la féminisation des embryons de sexe mâle (réalisée dès 1939) est exposée dans le chapitre II.

3° L'étude de l'action simultanée des hormones androgène et œstrogène, entreprise dès 1940, nous a permis d'apporter la solution de plusieurs problèmes posés par les résultats des expériences précédentes ; elle est exposée dans le troisième chapitre de cette première partie.

4° Les agents hormonaux utilisés dans les expériences précédentes s'étant révélés inappropriés, jusqu'ici, pour obtenir certaines transformations, nous avons voulu rechercher si d'autres facteurs tels que les substances embryonnaires libérées par les testicules des fœtus n'étaient pas susceptibles de posséder les propriétés dont paraissent dépourvues les hormones de l'adulte. Nous avons donc entrepris l'étude de l'action d'un extrait de testicule de fœtus de veau, sur la différenciation sexuelle des embryons de souris. Bien que les effets obtenus soient extrêmement légers et d'interprétation délicate, les résultats de cette tentative sont rapportés au chapitre IV de cette première partie.

La valeur histogénétique des transformations que nous avons provoquées dans ces quatre groupes d'expériences apparaît clai-

rement quand on examine leur nature : ce ne sont pas là des malformations, de simples anomalies résultant de lésions, que nous avons produites. Nous n'entravons pas simplement un processus d'ontogenèse, nous n'arrêtons pas le déroulement d'une chaîne de processus morphogénétiques pour aboutir à la suppression de la réalisation complète de la forme d'un organe ou à la constitution d'un organe abortif. Les agents que nous utilisons agissent tout autrement que le cautère ou les rayons X. Leur introduction dans l'organisme entraîne la réalisation d'une histogenèse supplémentaire, d'un développement qui normalement ne se produirait pas. Nous provoquons le développement d'organes supplémentaires existant seulement normalement à l'état d'ébauche, ou une déviation d'un développement mais dans tous les cas c'est à un processus de nature véritablement constructive — et non destructive — que nous donnons naissance. Et cette histogenèse provoquée a ceci de particulier qu'elle se réalise suivant un processus normal, c'est-à-dire qu'elle aboutit, dans un embryon de sexe donné, à la construction d'un organe sexuel suivant les modalités qui président à l'édification normale de cette structure dans l'embryon de sexe opposé. C'est précisément cette similitude des processus de l'histogenèse provoquée ou dirigée et de l'histogenèse normale qui met en relief la valeur des agents utilisés et la signification des transformations produites. Et de cette observation découle la possibilité de saisir quelques-uns des facteurs responsables de la différenciation normale des embryons, c'est-à-dire d'atteindre une partie du but que nous avions en vue.

La conséquence de ces interventions sur l'embryon a été la réalisation d'états bisexuels, mélanges complexes de caractères mâles et de caractères femelles, et d'états intersexuels (obtention d'organes ayant une structure intermédiaire entre le type mâle et le type femelle). C'est l'évolution de ces modifications, de ces « anomalies de la sexualité » au cours de la vie post-natale qui est exposée dans la deuxième partie de ce travail ; cette étude des intersexués adultes est divisée en deux chapitres : le premier est consacré à l'étude anatomique du tractus génital des femelles masculinisées, le second à la description d'un mâle féminisé.

Les deux premières parties de notre travail sont donc consacrées entièrement à l'exposé de faits (résultats d'observations ou

d'expériences). L'aridité de l'exposé, conséquence du mode voulu de présentation en rend la lecture difficile pour les travailleurs non spécialisés. Nous avons cependant préféré cette manière de présentation de nos recherches car c'est la seule qui permette un exposé objectif de résultats expérimentaux.

Nous avons délibérément groupé et isolé dans une troisième partie de notre exposé l'ensemble des déductions, des interprétations et des hypothèses, qui se dégagent des résultats expérimentaux rapportés dans les trois parties précédentes. C'est en faisant à ce sujet les réserves nécessaires que nous présentons au lecteur certaines interprétations personnelles et des vues synthétiques sur les mécanismes normaux de la différenciation sexuelle des glandes génitales (chapitre I), des voies génitales (chapitre II et III), des organes génitaux externes (chapitre IV). La comparaison des effets obtenus par l'action des hormones génitales de l'adulte sur l'organisme embryonnaire et des effets résultant de la parabiose réalisée entre deux embryons dans les cas de free-martinisme des bovidés, fait l'objet d'un chapitre spécial d'où découlent des considérations sur les facteurs responsables des histogenèses successives du tractus génital embryonnaire des Mammifères (chapitre V). Enfin la réalisation de ces transformations nous conduit à la discussion, sur des bases expérimentales, du problème de la neutralité sexuelle du soma, de l'équipotentialité ou de la bipotentialité des ébauches des voies génitales internes ou externes. Cette discussion est exposée dans le chapitre VI.

Ainsi envisagée, cette étude détaillée et systématique de la différenciation sexuelle normale ou provoquée des embryons de souris forme un ensemble complet et constitue un exposé de recherches personnelles. Mais les résultats acquis chez ce Rongeur devant être comparés aux faits mis en évidence dans des recherches parallèles effectuées chez d'autres Mammifères, nous avons placé à la fin de ce travail l'exposé de l'historique des travaux d'intersexualité réalisés dans cette classe supérieure des Vertébrés (chapitre VII). Enfin dans un dernier chapitre (chapitre VIII) sont exposées des considérations générales sur le déroulement des étapes successives de la différenciation sexuelle de l'embryon des Mammifères.

Ainsi, bien que le but que nous poursuivions n'ait pu être entièrement atteint, ces expériences réalisées chez la souris donnent cependant une idée précise des mécanismes et des facteurs qui con-

courent à la réalisation de la différenciation sexuelle embryonnaire. En nous indiquant également les possibilités de perturbation de ces mécanismes, elles nous montrent l'origine de beaucoup d'histogénèses défectueuses, « d'anomalies spontanées » considérées jusqu'ici comme des phénomènes de nature énigmatique. Nous avons vu que ces processus aberrants, aboutissant à la constitution d'organes défectueux, d'états intersexuels, relevaient de causes hormonales : action incomplète d'une hormone homologue, ou action d'une hormone hétérologue venant modeler un organe ayant déjà subi un début de différenciation dans le sens opposé. L'étude de ces déficiences nous apporte des indications sur les procédés à mettre en œuvre pour redresser ou corriger le cours de ces processus dont le déroulement aboutit infailliblement à la réalisation des malformations des organes sexuels, internes ou externes, que l'on rencontre si fréquemment dans certains groupes de Mammifères et en particulier dans l'espèce humaine.

Il convient ici de signaler à ce sujet que, comme dans toute étude expérimentale, nous avons retrouvé dans nos expériences une série de faits connus jusqu'ici par la simple observation de phénomènes naturels, et en particulier d'anomalies spontanées. Une partie des faits exposés dans ce travail étaient donc connus dans leurs grandes lignes : nous en apportons seulement la *démonstration expérimentale* et, en indiquant ainsi les procédés permettant de les reproduire à volonté, nous permettons leur analyse détaillée, l'étude complète de leur déterminisme.

Il est certain que es problèmes étudiés sont trop vastes et trop complexes pour qu'ils aient pu être abordés sous tous leurs aspects, et dans tous leurs détails, dans cet exposé qui représente seulement cinq années de recherches. Bien des expériences devront être effectuées, des travaux entrepris, avant qu'une connaissance complète des mécanismes concourant à la réalisation de la différenciation sexuelle des Mammifères puisse être considérée comme définitivement acquise.

III. — TECHNIQUE GÉNÉRALE

1° Matériel et méthodes expérimentales.

a) ORIGINE DES ANIMAUX UTILISÉS.

Toutes les souris utilisées dans ces expériences appartiennent à l'espèce *Mus musculus* (L.). Elles ont deux origines : d'une part des souris hybrides que nous nous sommes procurées chez un éleveur, d'autre part des souris appartenant à des lignées sélectionnées constituées depuis plusieurs années à l'Institut du Radium de Paris par M^{me} N. DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA. Étant donné le grand nombre d'animaux qui a été nécessaire pour nos expériences il ne nous a pas été possible d'effectuer toutes nos recherches sur des souris appartenant à la même souche. Quatre lignées de souris sélectionnées ont été utilisées :

a) *La lignée XXX*, d'origine française, élevée au laboratoire depuis le mois de mars 1930 (souris albinos).

b) *La lignée XXXIX*, tirant son origine d'animaux provenant de la lignée C B A du D^r STRONG apportés d'Amérique en octobre 1932.

c) *La lignée R III*, d'origine française, élevée au laboratoire depuis le mois d'avril 1930.

e) *La lignée XVII*, également d'origine française, élevée au laboratoire depuis 1928.

La plupart de nos expériences ont été effectuées sur des souris de la lignée XXX. Les animaux d'autres souches n'ont servi que dans un nombre de cas assez faible.

Toutes les expériences précises ont été effectuées sur des animaux appartenant à ces souches sélectionnées, pour permettre une comparaison rigoureuse avec les témoins de la même lignée. Nous indiquerons au cours de ce travail, dans chaque cas, la lignée utilisée.

Dans ces diverses souches de souris, la sélection a été effectuée surtout en regard des potentialités cancéreuses des animaux : en vue d'obtenir une proportion élevée d'individus cancéreux dans les lignées sujettes à l'adéno-carcinome mammaire spontané (lignée R III), ou l'absence de cancer (lignée XVII) ; bien que l'« inbreeding » n'ait pas été systématiquement effectué dans ces di-

verses lignées que nous avons eues à notre disposition, ces souches n'en ont pas moins acquis une grande homogénéité et atteint un état de pureté génétique sans doute très voisin de l'homozygotie, qui leur confère une grande valeur pour l'expérimentation (constance des caractères morphologiques, variations faibles et d'amplitude connue).

b) TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE.

L'étude de l'effet des hormones sur le tractus génital des fœtus, nécessitait la connaissance de l'âge des embryons sur lesquels nous expérimentions.

Dans quelques cas, nous avons pu connaître la date de fécondation à une heure près : les femelles étaient mises avec le mâle de 20 heures à 22 heures ; les mâles étaient alors enlevés et les femelles examinées ; chez quelques-unes d'entre elles nous avons observé la présence du bouchon vaginal témoignant de la copulation.

Dans la grande majorité des cas la date de fécondation n'est connue qu'à ± 6 heures près. Elle est alors établie de la façon suivante : les femelles ayant été isolées pendant 3 semaines, ou les femelles venant de mettre bas le jour même, sont mises au mâle le soir à 19 heures. Le mâle est enlevé le lendemain matin à 9 heures et la présence du bouchon vaginal est recherchée. Nous choisissons arbitrairement pour date de fécondation des femelles présentant un bouchon vaginal, le milieu du temps écoulé entre 19 heures et 9 heures, soit 3 heures du matin. Dans tous nos tableaux, nous avons traduit l'âge des embryons en jours et heures écoulés depuis cette date. De cette façon, l'erreur absolue commise dans les chiffres que nous donnons est au maximum de plus ou moins six heures. En réalité, dans la plupart des cas, l'erreur réelle doit être beaucoup plus faible ; SNELL et ses collaborateurs ont montré récemment (1940) que chez la souris la copulation avait le plus souvent lieu entre 22 et 24 heures, l'ovulation se produisant alors entre minuit et trois heures du matin. D'après LEWIS et WRIGHT (1935), les spermatozoïdes atteignent l'extrémité supérieure de la trompe environ quinze minutes après la copulation. La fertilisation de l'ovule a donc lieu en général immédiatement après l'ovulation ; notre façon de calculer nous donne donc, dans la plupart des cas, l'âge exact des embryons à deux ou trois heures près.

Les procédés expérimentaux mis en œuvre ont eu pour but de faire pénétrer diverses substances du groupe des hormones génitales dans la circulation des embryons sexuellement indifférenciés. Les stades d'intervention correspondent à la période d'indifférence sexuelle (intervention avant le 11^e jour pour étudier l'influence de ces substances sur la glande génitale, avant le 16^e jour pour observer leur effet sur les voies génitales). L'introduction de l'hormone dans l'organisme embryonnaire a été obtenue par deux procédés : passage transplacentaire de l'hormone injectée à la mère d'une part ; injection directe dans le fœtus *in utero* de l'autre. Comme nous le verrons plus loin ces deux techniques ont été utilisées depuis de longues années par de nombreux expérimentateurs qui ont observé le passage de diverses substances injectées à travers le placenta et dans la circulation des fœtus.

L'introduction de l'hormone dans la circulation de la mère a été réalisée de deux façons :

— D'une part des injections de solutions huileuses d'hormones génitales ; ces injections sont faites par voie sous-cutanée dans la région dorsale scapulaire. Les hormones génitales que nous devons à l'obligeance de MM. les D^{rs} GIRARD, SANDULESCO, FRIDENSON et à la maison Ciba, nous ont été fournies à l'état cristallisé ; nous avons effectué nous-même les solutions aux concentrations désirées. Pour faciliter la dissolution dans l'huile d'olive de ces substances hormonales, nous avons utilisé au début comme solvant adjuvant, l'éthyl-glycol (5 cc. pour 95 cc. d'huile d'olive). Les premières expériences ont été réalisées avec de telles solutions à 5 % d'éthyl-glycol. Mais cette dernière substance présentant une certaine toxicité, l'injection de doses élevées aux animaux en gestation pouvait avoir une influence nocive sur l'évolution de la grossesse. Nous avons alors supprimé l'éthyl-glycol et réalisé la dissolution directe de l'hormone cristallisée dans l'huile d'olive pure. Cette dissolution se fait plus difficilement, mais nous avons pu tout de même obtenir des solutions concentrées et très stables (propionate de testostérone à 50 mgr. par cc. et dipropionate de l'œstradiol à 15 mgr. par cc. par exemple).

En cas d'hormones peu solubles dans l'huile d'olive, nous avons utilisé un autre procédé : le produit cristallisé est finement broyé et la quantité à injecter versée dans une solution isotonique de

glucose ; on obtient ainsi une suspension que l'on peut injecter facilement par voie sous-cutanée.

— D'autre part nous avons, dans plusieurs cas (androstenediol, androstenedione), introduit directement des cristaux d'hormone dans les muscles de la région scapulaire des femelles sous une légère anesthésie à l'éther.

— L'introduction directe de l'hormone dans le fœtus a été réalisée ainsi : après laparotomie de la mère l'injection de solution huileuse a été faite à travers la paroi utérine, en général au niveau de la masse placentaire. Nous donnerons des indications complémentaires sur cette technique au chapitre I dans la première partie de ce travail.

Des précautions spéciales ont été prises pour éviter la contamination des animaux en traitement par une hormone étrangère. Chaque animal injecté est placé seul dans une cage ; on évite ainsi le passage d'une hormone par contact d'un animal à un autre, (absorption cutanée ou par l'intermédiaire des urines, des aliments et des matières fécales). D'autre part nous avons utilisé pour chaque hormone une seringue qui lui a toujours été consacrée. Avant chaque injection, la seringue et l'aiguille sont nettoyées à l'éther, ou lavées à l'eau chaude et à l'acétone. Une même seringue n'a jamais servi à l'injection de deux hormones différentes.

L'effet sur l'embryon, des substances injectées pendant la période d'indifférence sexuelle ou d'amphisexualité qu'il traverse, est examiné dès la fin de cette période : les fœtus sont prélevés dans l'utérus à partir du dix-neuvième jour, ou sacrifiés aux environs du terme et dans la plupart des cas à la naissance.

Toutes les fois que cela a été possible, les animaux nouveau-nés ou les fœtus à différents stades de la gestation, ont été pesés. (Nous avons utilisé pour cela une balance sensible au 1/10 de milligramme). Après le sacrifice de la mère, les cornes utérines sont enlevées et placées dans une boîte de Pétri. Chaque embryon n'est prélevé et dégagé de ses enveloppes fœtales que quelques secondes avant la pesée. L'appareil génital interne des embryons ou des nouveau-nés est ensuite examiné rapidement après ouverture de la cavité abdominale par incision médiane de la paroi ventrale ; cet examen est effectué à l'aide d'une loupe binoculaire à fort grossissement, puis l'animal est plongé dans le liquide fixateur. Dans les cas où une dissection complète du tractus génital et un examen

prolongé s'avéraient nécessaires, ils étaient effectués après avoir plongé l'embryon dans du sérum physiologique.

MESURES.

Les mensurations des organes génitaux (tractus génital et glandes accessoires des femelles masculinisées, et des mâles féminisés) ont été effectuées à l'aide d'un pied à coulisse au 1/10 de mm., quelques instants après la mort de l'animal.

Chaque fois que nous l'avons pu, nous avons substitué les mesures aux appréciations subjectives, pour rendre compte de l'action des substances injectées sur un organe donné. En particulier, au lieu de nous contenter des termes vagues de stimulation, inhibition, régression ou maintien, trop répandus dans la littérature pour qualifier l'état des voies génitales (canaux de Wolff ou de Müller), nous avons mesuré la hauteur des cellules de ces organes, le diamètre des canaux et rapporté les résultats des mesures dans de nombreux tableaux où figurent les valeurs minima et maxima obtenues. Ces mesures ont été effectuées à l'aide du micromètre à vis micrométrique Nacet, monté sur microscope Zeiss, une division de la vis micrométrique représentant un déplacement latéral du fil du réticule de 5 microns (1).

2^e Technique histologique.

Les fixateurs courants conviennent à peu près tous pour l'étude histologique topographique qui constitue la base de ce travail. Quand des études précises se sont montrées nécessaires, nous avons alors utilisé des techniques et des fixateurs spéciaux, en particulier pour la mise en évidence des structures mitochondriales des cellules des voies efférentes mâles développées chez les femelles, pour la recherche du glycogène, etc. ; nous les indiquerons au cours de ce travail.

Nous avons surtout utilisé des fixateurs à base d'acide picrique (liquide de Bouin, mélange de Duboscq-Brasil) ou à base de bichlorure de mercure (Zenker-formol : 80 parties de Zenker pour

(1) Les mesures sont effectuées à l'immersion et l'objectif utilisé permet d'apprécier le $\frac{1}{10}$ de μ .

20 parties de formol). Ces fixateurs et surtout le dernier, conviennent pour l'étude des nouveau-nés ou des fœtus à terme ; le Zenker-formol et le mélange de Bouin-Hollande nous ont donné d'excellents résultats pour l'étude embryologique du tractus génital des embryons plus jeunes (13^e-18^e jour).

Après une durée de fixation variant de un à trois jours suivant le liquide utilisé, les pièces sont lavées, déshydratées et incluses dans la paraffine à 54-56°. La technique d'imprégnation et d'inclusion utilisée peut se résumer ainsi : passages successifs des pièces à inclure dans les bains suivants :

Alcool éthylique à 90°	24 h.
Alcool butylique usagé	24 h.
Alcool butylique pur	12 à 24 h.
Alcool butylique-paraffine (à égalité) à 55°.	24 h.
Un ou deux bains de paraffine à 56°.....	12 h. environ.

L'étude des rapports topographiques des voies génitales mâles et femelles des individus intersexués d'une part, l'étude embryologique de l'autre nécessitaient l'examen de la totalité du tractus génital des animaux. Les embryons ou les nouveau-nés ont donc été débités en coupes sériées allant depuis la mi-hauteur des reins jusqu'à l'extrémité du tubercule génital.

L'orientation des sections a été dans la majorité des cas perpendiculaire à l'axe vertébral. Ces coupes transversales permettent une étude histologique commode de l'appareil génital à tous les niveaux ; elles permettent également l'étude comparée du degré de transformation des parties droite et gauche de l'embryon, et l'appréciation du degré de symétrie des modifications observées. Dans quelques cas cependant nous avons effectué des sections longitudinales des embryons dans un plan sagittal, parallèle au plan de symétrie. Une telle orientation des coupes est nécessaire pour suivre commodément le trajet de l'urètre et ses différentes courbures et effectuer des reconstitutions graphiques de la partie inférieure du tractus génital.

L'épaisseur des sections a été, suivant les cas, de 5, de 7,5 ou 10 microns.

La totalité des coupes sont montées, collées à l'albumine de Meyer et colorées. Nous avons utilisé d'une façon générale la technique courante de la triple coloration successive à l'hématéine, éosine, safran, de Masson. En outre des colorations spéciales ont

été effectuées pour la mise en évidence de certaines structures (éléments caractéristiques de l'activité glandulaire des cellules par exemple) ; nous les indiquerons dans la suite.

251 nouveau-nés (ou embryons) ont été examinés en coupes sériées et 29 adultes.

IV. — RÉSUMÉ DES PRINCIPALES ÉTAPES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE NORMALE DE L'EMBRYON DE SOURIS

Cette étude ayant fait l'objet d'une publication antérieure (*Bulletin biologique France et Belgique*, 1942, supplément N° 29) nous n'en apporterons ici que les résultats essentiels nécessaires à l'interprétation des déviations expérimentalement provoquées, de la différenciation sexuelle normale :

1° L'ébauche des gonades apparaît chez l'embryon au 9^e jour post-coïtum ; la différenciation de cette ébauche en testicule débute entre le 11^e jour et demi et le 12^e jour ; ce n'est qu'au 12^e jour et demi que débute celle de l'ovaire. Les connexions uro-génitales s'effectuent de la même façon dans les deux sexes, mais leur réalisation est plus tardive chez les femelles.

2° Les canaux de Wolff des embryons femelles subissent au 15^e et au 16^e jour une involution accentuée et se fragmentent, on n'en retrouve plus chez les nouveau-nés que les extrémités inférieures insérées de part et d'autre de la partie supérieure du vagin. Les canaux de Müller des embryons mâles subissent au 15^e et au 16^e jours une involution accentuée ; au 17^e jour ils se fragmentent ; à la naissance il existe cependant des rudiments de leur partie médiane et de leurs extrémités inférieures.

3° Dans les deux sexes les canaux de Müller s'insèrent primitivement directement sur la paroi dorsale du sinus uro-génital puis en chacun de ces deux points de contact, il se constitue un pédicule de cellules provenant de la paroi dorsale du sinus ; ce pédicule s'allonge en direction cranio-dorsale et se transforme en un cordon sinusaire à l'extrémité distale duquel est toujours fixé le canal de Müller ; dans les deux sexes ces deux cordons sinusaires viennent en contact par leurs extrémités distales et se fusionnent. Il en résulte

la formation d'un pont épithélial incurvé surmonté par un cordon cylindrique (partie fusionnée des deux cordons sinusaires).

La structure ainsi édifiée persiste jusqu'à la naissance chez les fœtus de sexe mâle ; elle constitue l'organe qui a été dénommé utricule prostatique par les auteurs qui l'ont découvert chez le nouveau-né.

La structure homologue de la femelle n'a qu'une existence transitoire : les parties basales des deux cordons sinusaires, non accolées au 18^e jour (branches de la bifurcation utriculaire), se rapprochent ensuite progressivement ; le lambeau de tissu conjonctif embryonnaire emprisonné entre elles est ainsi comprimé et, lorsque l'accolement des deux cordons sinusaires est presque terminé il persiste entr'eux un cordon de tissu conjonctif qui traverse l'épithélium infra-utriculaire ; ce cordon conjonctif a pu être retrouvé chez quelques nouveau-nés femelles au-dessous des extrémités inférieures des canaux de Müller.

La fusion complète des deux cordons sinusaires donne naissance chez la femelle à un cordon cylindrique épais qui envoie en direction craniale, un prolongement s'insinuant entre les deux extrémités inférieures non accolées, des canaux de Müller. Les deux cordons sinusaires s'inséraient sur la paroi dorsale du sinus ; cette partie du sinus se détache progressivement de l'urètre proprement dit et s'isole en cordon vaginal chez la femelle ; il en résulte que les cordons sinusaires et le cordon cylindrique unique auquel ils ont donné naissance par leur fusion, sont progressivement incorporés au sommet du cordon vaginal.

4^o Les extrémités inférieures des canaux de Wolff qui persistent chez les embryons femelles ne prennent pas part à l'édification du vagin ; elles sont simplement incorporées dans l'épithélium des diverticules latéro-dorsaux du sinus où elles dégénèrent.

5^o Le cordon vaginal de la femelle prend naissance par cloisonnement du sinus uro-génital ; ce cloisonnement s'effectue de telle façon que les éléments cellulaires qui constitueront le vagin dérivent entièrement de la portion basale de la paroi dorsale du sinus.

6^o Chez les fœtus de sexe mâle, les ébauches des différentes glandes annexes de l'appareil génital apparaissent au cours de la dernière période de la vie intra-utérine :

a) les ébauches des vésicules séminales se développent au 17^e jour

sous forme de bourgeons provenant du segment inférieur des canaux de Wolff.

b) les ébauches des glandes coagulantes apparaissent à la fin du 17^e jour ou au début du 18^e jour sous forme de deux bourgeons émis par la paroi dorsale du sinus uro-génital ;

c) les ébauches des différentes glandes prostatiques proprement dites apparaissent au début du 19^e jour sous forme de bourgeons émis par les faces ventrale, latérales et latéro-dorsales de l'urètre.

7^o Chez les fœtus de sexe femelle, aucune ébauche de vésicule séminale ni de glande coagulante n'a pu être mise en évidence. Par contre au stade de 18 jours 12 h. des ébauches de bourgeons prostatiques apparaissent sur les faces ventrales et latérales de l'urètre ; mais ces bourgeons prostatiques femelles ne subissent qu'un développement rudimentaire.



PREMIÈRE PARTIE

Modification expérimentale de la différenciation sexuelle embryonnaire de la Souris.

Pendant une grande partie de la vie intra-utérine l'embryon de Souris, comme celui de tous les Vertébrés, peut être considéré comme un être amphisexué : il possède un double jeu de voies génitales (canaux de Wolff et de Müller) et des ébauches d'organes sexuels uniques mais identiques dans les deux sexes ; au cours du développement le caractère amphisexuel de son tractus génital s'efface progressivement : les voies hétérologues régressent, et les autres parties de l'appareil génital subissent une histogenèse différente chez le mâle et la femelle ; ainsi, étape par étape, l'embryon sort de l'état d'indifférence sexuelle phénotypique qui le caractérisait primitivement : il effectue sa différenciation sexuelle.

Ce sont ces processus d'histogenèse sexuelle, qui concourent à la différenciation sexuelle embryonnaire, que les hormones androgènes et œstrogènes sont susceptibles de modifier profondément. Sous l'influence des hormones génitales, la régression des voies génitales hétérologues de l'embryon peut être suspendue, l'histogenèse des ébauches sexuelles uniques peut être inversée. Suivant le type sexuel de l'hormone utilisée, la modification provoquée est de nature masculinisante ou féminisante. Nous étudierons successivement dans les quatre chapitres de cette partie, l'influence des hormones androgènes, œstrogènes, d'un mélange d'hormones androgène et œstrogène, d'un extrait testiculaire de fœtus de Veau. Dans chaque cas des déviations bien déterminées des processus normaux de la différenciation sexuelle ont été obtenues. Leur examen détaillé va être entrepris dans cette première partie ; cette étude nous montrera comment, à l'aide de ces agents hormonaux, l'expérimentateur est susceptible de modifier profondément et à son gré, dans le sens mâle ou dans le sens femelle, la destinée sexuelle phénotypique de l'embryon des Mammifères.

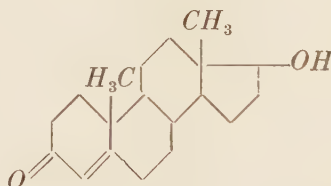
CHAPITRE I

Modification de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par injection d'une hormone androgène à la mère en gestation.

Conditions expérimentales.

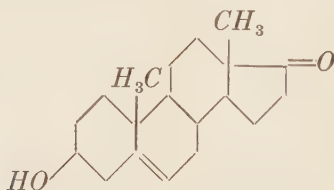
Deux substances androgènes ont été principalement utilisées dans ces expériences : ce sont :

a) *La testostérone*



qui a été utilisé sous forme de propionate de testostérone ($C_{22} H_{32} O_3$) en solution à 50 mgr. par cm³ dans l'huile d'olive pure.

b) *La transdéhydroandrostérone*



($C_{19} H_{28} O_2$)

En outre quelques femelles en gestation ont reçu des injections d'androstène-dione et d'androstène-diol (1) ; dans l'ensemble les effets androgènes obtenus avec ces trois dernières hormones ont été semblables à ceux produits par les deux substances précédentes (les résultats de ces expériences seront rapportés dans un autre travail).

Nous n'étudierons ici que les effets produits sur la différenciation sexuelle des embryons par l'injection de propionate de testostérone à la souris gravide. Quelques-uns de ces effets ont été rapportés dans une publication préliminaire (1938). Nous reprenons ici l'étude de cette question, sur un plus grand nombre d'animaux, avec des conditions expérimentales différentes (injections plus précoces, augmentation de la dose d'hormone injectée). Les expériences effectuées se groupent en deux catégories :

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES (Tableau n° I).

Les souris utilisées dans cette catégorie sont des souris d'origine inconnue que nous nous sommes procurées chez un éleveur. Les injections d'hormone ont été faites tardivement, dès qu'une femelle montrait des signes évidents de grossesse. La date de fécondation n'est connue pour aucun des animaux injectés : le stade de la gestation a été estimé approximativement d'après la taille des fœtus. Pour être plus précis nous avons traduit la plus ou moins grande précocité de l'injection par le délai (en jours) écoulé entre l'injection et la parturition (2).

Vingt-trois portées ont été étudiées dans cette première série d'expériences. Elles proviennent de mères ayant reçu des doses de propionate de testostérone variant de 5 à 17 mgr. Pour les vingt et une premières portées l'injection a été faite en une seule fois ; pour les deux autres, en deux fois, à 4 et 7 jours d'intervalle respectivement. Toutes les injections sont faites par voie sous-cutanée.

(1) Ces quatre substances androgènes nous ont été obligeamment fournies par le Dr A. GIRARD qui, avec ses collaborateurs MM. SANDULESCO et FRIDENSON, les préparent synthétiquement à partir du cholestérol : l'oxydation de cette substance donne naissance à la transdéhydroandrostérone, point de départ de la préparation des trois autres corps ; en particulier la testostérone s'obtient par inversion des fonctions alcool et cétone de la transdéhydroandrostérone.

(2) Cette dernière évaluation peut cependant être entachée d'erreur : dans quelques cas les fortes doses d'hormone mâle injectées pendant les derniers jours de la gestation peuvent prolonger la grossesse de un ou deux jours. Mais comme nous avons pu nous en rendre compte sur des animaux dont la date de fécondation était connue, les doses que nous avons utilisées ici ont une influence à peu près négligeable sur la longueur de la gestation.

TABLEAU N° I

Injections de propionate de testostérone à la souris en gestation (1^{re} série d'expériences)

Désignation de la portée	Dose totale injectée (mgr.)	Nombre de jours écoulés entre l'injection et la parturition	Nombre d'animaux constituant la portée et leur sort ultérieur	Désignation des animaux (N° du prélèvement)
T ₁	5	3	1 ♀ sacrifiée à la naissance 6 ♂ laissés à leur mère.	236
T ₂	5	3	1 ♀ sacrifiée à la naissance 7 ♀ sacrifiées à l'âge de 72 jours. 5 ♂ sacrifiées à l'âge de 8 mois.	235 235 non prélevés
T ₃	5	4	2 ♂ sacrifiées à la naissance. 5 ♀ sacrifiées à l'âge de 62 jours 2 ♀ laissées à leur mère.	non prélevés 294
T ₄	5	5	1 ♀ sacrifiée à la naissance. Les 4 autres animaux sont donnés à une autre mère (non injectée) le jour de leur naissance. Ils sont sacrifiés à l'âge de 30 jours	334 338 339 340 341
T ₅	5	7	Tous les animaux sont sacrifiés le jour de la naissance	260 254 255 259 258 257 256
T ₆	5	8	Plusieurs nouveau-nés dévorés et 2 animaux intacts	265 non prélevé
T ₇	5	8	2 ♂ mort-nés sacrifiés à la naissance. 1 ♀ sacrifiée le jour de la naissance. 4 animaux laissés à la mère reçoivent 1 mgr. 5 de propionate de testostérone les 12 ^e , 24 ^e , 34 ^e , 45 ^e jours et 2 5 mgr. le 62 ^e jour	non prélevés 332 366 367 368

TABLEAU N° I (suite)

Désignation de la portée	Dose totale injectée (mgr.)	Nombre de jours écoulés entre l'injection et la parturition	Nombre d'animaux constituant la portée et leur sort ultérieur	Désignation des animaux (N° du prélèvement)
T ₁₈	10	6	1 ♀ sacrifiée à l'âge de 172 jours. 2 ♂ sacrifiés à l'âge de 172 jours. 5 Les 2 autres ♀ reçoivent 2,5 mgr. de propionate de testostérone à l'âge de 172 j. puis 5 mgr. à l'âge de 177 j. 1 ♀ sacrifiée à l'âge de 180 jours. 1 ♀ sacrifiée à l'âge de 180 jours.	351 non prélevés 364 365
T ₁₉	10	6	3 ♂ sacrifiés à la naissance. 6 1 ♀ sacrifiée à la naissance. 2 ♀ laissées en vie avec leur mère.	non prélevés 307
T ₂₀	10	7	1 ♂ 1 ♀ mort-née 4 1 ♂ sacrifié à la naissance. 1 ♀ sacrifiée à la naissance.	non prélevé 296' non prélevé 296
T ₂₁	10	8	1 ♀ sacrifiée à la naissance. 1 ♀ sacrifiée à la naissance. 6 1 ♀ sacrifiée à l'âge de 30 jours. 1 ♂ sacrifié à l'âge de 153 jours. 2 ♀ laissées avec leur mère	297 297' 309 non prélevé
T ₂₂	10*	9	1 ♀ sacrifiée à l'âge de 83 jours. 5 A l'âge de 113 j. les 2 ♀ restantes reçoivent 2,5 mgr. de propionate de testostérone ; même injection les 122, 131, 136, 146^e jours	328 352 374
T ₂₃	17,5	8	1 ♀ sacrifiée à la naissance. 1 ♀ sacrifiée à la naissance. 1 ♂ sacrifié à la naissance. 5 1 ♂ sacrifié à la naissance. 1 ♂ sacrifié à la naissance. 1 ♂ sacrifié à la naissance.	639 A 639 B 639 C 639 D 639 E 639 F

La moitié environ des animaux qui constituent cette première série d'expériences a été sacrifiée le jour de la naissance. Les animaux restants ont été, pour la plupart, laissés en vie jusqu'à ce que soit atteint l'état adulte. Certains ont été donnés à une mère étrangère dès leur naissance et n'ont plus reçu d'injections, d'autres au contraire ont été soumis depuis la naissance à des injections répétées d'hormone mâle. Nous étudierons ces animaux dans la deuxième partie de ce travail, mais pour plus de commodité dans l'exposé, nous avons indiqué dans le tableau le sort qui leur a été réservé.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES (Tableau n° II).

Les expériences qui constituent cette catégorie ont été entreprises dans le but de déterminer de façon précise l'influence des injections précoces de propionate de testostérone sur la différenciation sexuelle des embryons et l'évolution de la gestation. Il fallait donc connaître d'une part les souris sur lesquelles on expérimentait et d'autre part le stade exact de la gestation auquel on intervenait :

α) Presque toutes les souris utilisées dans ces expériences appartiennent à des lignées sélectionnées, constituées depuis plusieurs années à l'Institut de Radium de Paris par M^{me} DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA. L'étude des témoins des mêmes lignées nous a permis ainsi d'établir très exactement l'amplitude des variations individuelles.

β) Pour tous les animaux injectés la date de la fécondation est connue à ± 6 heures près : comme nous l'avons indiqué dans la partie de ce travail consacrée à la technique générale, si l'erreur maximum commise sur les chiffres que nous donnons pour traduire l'âge des embryons est de ± 6 heures, cette erreur n'atteint en réalité, pour la plupart des animaux qu'une ou deux heures. Nous n'avons fait figurer dans le tableau n° 2 que les souris chez lesquelles nous avons observé la présence d'un bouchon vaginal témoignant de la copulation. Comme le font remarquer PARKES et BELLERBY (1926) il faut admettre que seulement les trois quarts environ des souris chez lesquelles on a constaté la présence du bouchon vaginal deviennent gravides. Avant le neuvième ou le dixième jour, on ne peut affirmer de façon certaine que l'animal est en gestation, le premier signe de gravidité (signe placentaire) n'apparaissant au niveau du vagin qu'à cette date. Aussi lorsqu'après des injections d'hormone mâle très précoces (avant le 9^e jour) nous ne trouvons pas de fœtus implantés dans l'utérus, nous ne pouvons affirmer dans chaque cas que c'est l'injection qui a déterminé l'arrêt de la gestation.

Effet des injections sur l'évolution de la gestation.

L'examen du tableau n° II met en évidence l'influence de la quantité d'hormone injectée et de la précocité de l'injection sur l'évolution de la gestation (1). Dès la fin du 7^e jour (6 jours 16 h.)

(1) BURDICK H. O., EMERSON B. B. et WHITNEY R. ont montré récemment

TABLEAU N° II

2^e série d'expériences : injections précoces de propionate de testostérone à la souris en gestation.

N° de la portée et lignée origine	Age des embryons au moment			Dose totale injectée à la mère	Nombre de petits de la portée	Sexe, état et poids des embryons (mgr.)	Désignation des embryons (N° du prélèvement)	N° du prélèvement des organes génitaux de la mère
	de la 1 ^{re} injection	de la 2 ^e injection	du sacrifice					
PT ₁ (XXX)	6 j. 11 h. (4/5 cc.)		19 j. 13 h.	10 mgr.		résorption		659
PT ₂ (n. s.)	6 j. 12 h. (4/20 cc.)		21 jours	2,5 mgr.		résorption		596
PT ₃ (n. s.)	6 j. 12 h. (4/8 cc.)		18 jours	5 mgr.		fœtus macérés dans l'utérus, en résorption		559
PT ₄ (n. s.)	6 j. 13 h. (4/4 cc.)		19 j. 16 h.	12,5 mgr.		fœtus résorbés		539
PT ₅ (XLI)	6 j. 14 h. (4/2 cc.)		21 j. 13 h.	25 mgr.		résorption		634
PT ₆ (XLI)	6 j. 15 h. (4/4 cc.)		21 j. 14 h.	12,5 mgr.		embryons en résorption		635
PT ₇ (hybride) entre XXX et n. s.)	6 j. 15 h. (4/20 cc.)	10 j. 17 h. (4/20 cc.)	15 j. 13 h.	5 mgr.	4	1 ♂ vivant 1 ♂ vivant 1 ♂ vivant 1 ♂ vivant	777 778 779 780	776
PT ₈ (n. s.)	6 j. 16 h. (4/20 cc.)	10 j. 16 h. (4/20 cc.)	15 j. 8 h.	5 mgr.	8	1 ♀ vivante 1 ♂ vivant 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♂ vivant 1 ♂ vivant	797 798 799 800 801 802 803 804	
PT ₉	6 j. 16 h.	10 j. 16 h.	14 j. 13 h.	10 mgr.				

PT ₁₁	id.	9 j. 16 h.	19 j. 13 h.	10 mgr.		restes de fœtus en résorption	696
PT ₁₂ (XXX)	7 j. 11 h. (1/20 cc.)	9 j. 7 h. (1/20 cc.)	15 j. 10 h.	5 mgr.		2 fœtus macérés	695
PT ₁₃ (XXX)	7 j. 11 h. (1/20 cc.)	9 j. 7 h. (1/20 cc.)	15 j. 11 h.	5 mgr.		traces de fœtus en résorption	698 699 700 701
PT ₁₄ (XXN)	7 j. 11 h. (1/10 cc.)	9 j. 7 h. (1/10 cc.)	19 j. 14 h. (nouv.-nés)	10 mgr.	4	1 ♀ vivante 1502 1 ♂ vivante 1663 1 ♀ vivante 1586 1 ♂ vivante 1559	657
PT ₁₅ (XXIXN)	7 j. 11 h. (1/4 cc.)		18 j. 13 h.	12,5 mgr.		résorption	582
PT ₁₆ (n. s.)	7 j. 12 h. (1/10 cc.)		18 j. 13 h.	5 mgr.		fœtus lysés en résorption	697
PT ₁₇ (XXX)	7 j. 17 h. (1/5 cc.)		15 j. 11 h.	10 mgr.	6	fœtus en résorption	679
PT ₁₈ (XXN)	8 j. 6 h. (1/5 cc.)		17 j. 15 h.	10 mgr.		fœtus résorbés	621
PT ₁₉ (XXX)	8 j. 7 h. (1/4 cc.)		18 j. 16 h.	12,5 mgr.	4	1 ♂ vivante 1013 1 ♂ vivante 954 1 ♂ vivante 1153 1 fœtus mort 125	622 623 624 625
PT ₂₀	8 j. 14 h. (1/4 cc.)	13 j. 9 h. (1/4 cc.)	19 j. 16 h.	25 mgr.		détris de fœtus en résorption	670
PT ₂₁ (XXN)	8 j. 15 h. (1/4 cc.)		19 j. 11 h. (nouveau-nés sauf le fœtus 678)	12,5 mgr.	8	1 ♀ vivante 1094 1 ♂ vivante 1048 1 ♀ vivante 993 1 ♂ vivante 864 1 ♀ vivante 1001 1 ♂ vivante 1046 1 ♀ à demi dévorée 1 ♀ morte 1159	671 672 673 674 675 676 677 678

TABLEAU N° II (suite)

N° de la portée et lignée	Age des embryons au moment			Dose totale injectée à la mère	Nombre de petits de la portée	Sexe, état et poids des embryons (mgr.)	Désignation des embryons (N° du prélèvement)	N° du prélèvement des organes génitaux de la mère
	de la 1 ^{re} injection	de la 2 ^e injection	du sacrifice					
PT ₃₂	9 j. 14 h. (1/4 cc.)	14 j. 9 h. (1/4 cc.)	20 j. 14 h.	25 mgr.	6	foetus en résorption		
PT ₃₃	id.	id.	id.	id.		id.		
PT ₃₄ (XXX)	9 j. 19 h. (1/4 cc.)	16 j. 14 h.	16 j. 14 h.	12,5 mgr.		1 foetus mort	248 non prélevé	751
						1 ♂ vivant	255 752/A	
						1 ♂ mort	256 752/B	
						1 ♂ vivante	377 753	
						1 ♀ vivante	342 754	
						1 ♂ vivant	441 755	
PT ₃₅ (n. s.)	12 j. 11 h. (1/4 cc.)	14 j. 16 h. (1/4 cc.)	20 j. 8 h.	25 mgr.	6	1 ♂ vivant	1461 850	849
						1 ♀ vivante	1444 851	
						1 ♂ vivant	1270 852	
						1 ♂ vivant	1163 853	
						1 ♀ vivante	1491 854	
						1 ♀ vivante	1328 855	
PT ₃₆ (XXX)	12 j. 11 h. (1/4 cc.)	16 j. 6 h. (1/4 cc.)	21 j. 16 h.	25 mgr.	3	1 ♂ vivant	1087 863	862
						1 ♀ vivante	1236 864	
						1 ♀	1193 865	
PT ₃₇ (XXX)	id.	id.	21 j. 11 h. (nouveau-nés)	25 mgr.	4	1 ♂ mort, non pesé	non prélevé	
						1 foetus lysé	—	
						1 ♂ vivant	1154 866	
						1 ♀ vivante	1145 867	
PT ₃₈ (XXXIX)	12 j. 12 h. (1/4 cc.)		21 j. 7 h.	12,5 mgr.	3	1 foetus lysé	636	
						1 ♂ lysé		
						1 ♂ vivant, non pesé		
PT ₃₉ (XXX)	13 j. 15 h. (1/5 cc.)		21 j. 16 h. (naissance)		4	nouveau-nés laissés à leur mère et sacrifiés à l'état adulte		

nous avons pu obtenir la continuation de la gravidité après injection à la mère de doses de 2,5 mgr. ; des doses de 5 mgr. ($\frac{1}{10}$ cc.) provoquent à cette date l'arrêt de la grossesse. De même au 8^e jour, la dose maxima de propionate de testostérone compatible avec la poursuite de la gestation paraît être voisine de 5 mgr. ; au 9^e jour au contraire, nous avons fréquemment obtenu la continuation de la gravidité après injection de 12, 5 mgr. ; après cette date l'évolution de la gestation est encore liée à la quantité d'hormone injectée et à la précocité des injections mais la gestation peut se poursuivre dans bien des cas où la mère a reçu de fortes doses (25 mgr.) (voir tableau n° II). En outre, dans ce cas, ces fortes doses n'ont pas eu d'influence sur le développement général de l'embryon (le tractus génital mis à part) et n'ont produit aucune anomalie de l'organogenèse. Il est enfin intéressant de constater que malgré l'injection de ces doses considérables, la parturition a pu s'effectuer dans plusieurs cas et des nouveau-nés vivants ont été obtenus (1).

Effet des injections sur la différenciation sexuelle des embryons.

La différenciation sexuelle de la souris normale est déjà très avancée à la naissance. A ce stade la gonade est nettement différenciée en ovaire ou testicule, les voies hétérologues ont regressé, le type mâle ou femelle du sinus urogénital est déterminé et les glandes annexes se sont développées. Ce stade est donc particulièrement favorable pour étudier les modifications provoquées par l'injection d'hormone mâle à la mère en gestation. Aussi la plupart des animaux nés de mères injectées ont-ils été sacrifiés le jour même de leur naissance.

42 femelles et 42 mâles ont été sacrifiés aux approches du terme

(1940) que l'injection journalière de 5 mgr. de propionate de testostérone dès les premières heures suivant la fécondation inhibait les mouvements péristaltiques des trompes et provoquait la rétention des œufs dans ces conduits ; ils n'ont pas observé d'implantation des blastocystes après les injections de doses supérieures à 25 γ de cette hormone.

(1) GARDNER W. U. et VAN HENVERSWYNE J. ont décrit (1940) l'inhibition de la séparation des ligaments interpubiens chez des souris gravides ayant reçu des injections de propionate de testostérone ; ces auteurs admettent que cette inhibition représenterait dans cette espèce le facteur empêchant la mise bas après ce traitement androgène.

ou quelques heures après leur naissance. Leur appareil génital a été d'abord examiné à la loupe binoculaire puis étudié histologiquement ; 30 femelles et 24 mâles ont été débités en coupes sériées à 5, à 7,5 ou 10 μ . Les résultats de cette étude sont rapportés dans le bleau n° III qui groupe les animaux appartenant aux deux séries d'expériences.

Nous étudierons d'abord l'effet des injections sur la différenciation sexuelle des embryons femelles. Les répercussions de ces injections sur l'appareil génital des fœtus mâles seront examinées à la fin du chapitre.

**A. — Etude de l'appareil génital des souris femelles nouveau-nées
provenant de mères ayant reçu des injections
de propionate de testostérone pendant la gestation.**

a) EXAMEN MACROSCOPIQUE.

L'examen à la loupe binoculaire de telles femelles montre qu'au point de vue externe elles ressemblent aux mâles nouveau-nés. Il n'existe pas de mamelons (les femelles normales en sont dépourvues aussi à la naissance) : les organes génitaux externes sont du type mâle ou mâle hypospade ; la distance ano-génitale est aussi grande que celle des mâles nouveau-nés. Dans plusieurs portées provenant de mères ayant reçu de fortes doses d'hormone, tous les animaux présentaient une hypertrophie frappante du tubercule génital.

Le dessin de la figure n° 1 représente l'appareil génital interne d'une femelle nouveau-née provenant d'une mère ayant reçu 25 mgr. de propionate de testostérone les 11^e et 14^e jours de la gestation. L'appareil génital femelle (ovaires, cornes utérines et utérus) est normal ou n'est que légèrement modifié. En particulier chez tous les animaux étudiés, les ovaires ont conservé leur position typiquement femelle, accolés à la base des reins. Nous n'avons jamais observé la descente, même légère, de ces glandes génitales.

Autour de chaque ovaire on distingue un renflement blanc, l'épididyme. Dans le cordon mésenchymateux enveloppant chaque corne utérine descend, latéralement et parallèlement, un cordon blanchâtre un peu moins gros que la corne utérine dont il n'est individualisé, à l'examen macroscopique, que par une dépression formant un sillon longitudinal (ce sillon correspond à



Planche I. — Reconstruction, en carton, de la partie inférieure de l'appareil génital de la Souris femelle intersexuée nouveau-née N° 671 (A : vue ventrale, B : vue dorsale). Seules les formations épithéliales ont été représentées. (Gr. = 68).

L'épithélium du sinus uro-génital et de ses dérivés a été peint en blanc, celui des canaux de Müller en noir et celui des canaux de Wolff en bleu (il apparaît en gris sur la photographie). (b. pr. v. : bourgeons prostatiques ventraux ; c. éj. : canal éjaculateur ; c. s. C. W. : cordon de cellules issues du sinus uro-génital, reliant le canal de Wolff à l'urètre ; C. W. : canal de Wolff ; gl. c. : glande coagulante ; U. : utérus ; Ur. : urètre ; ut. pr. : utricule prostatique ; V. S. : vésicule séminale.

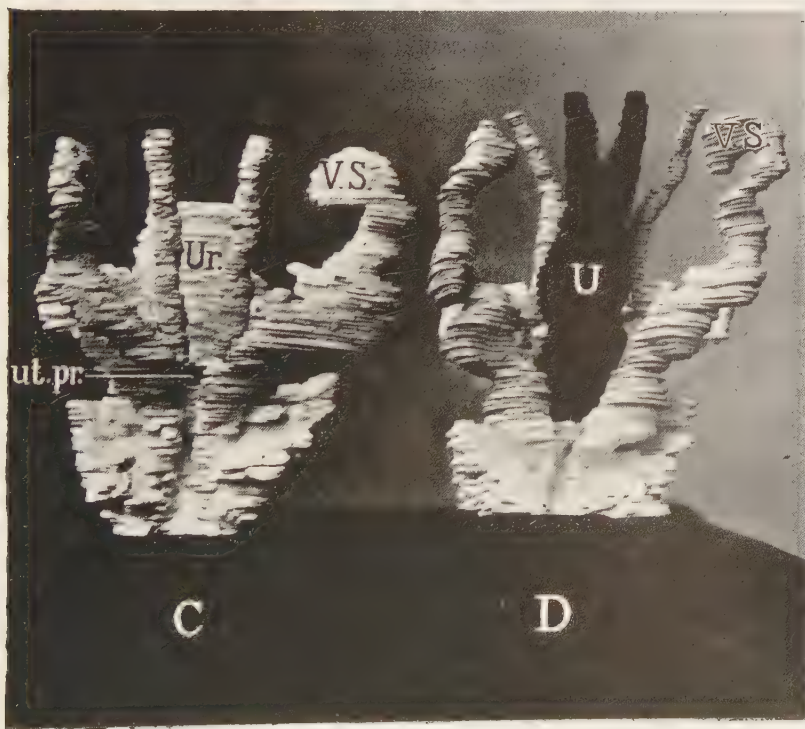
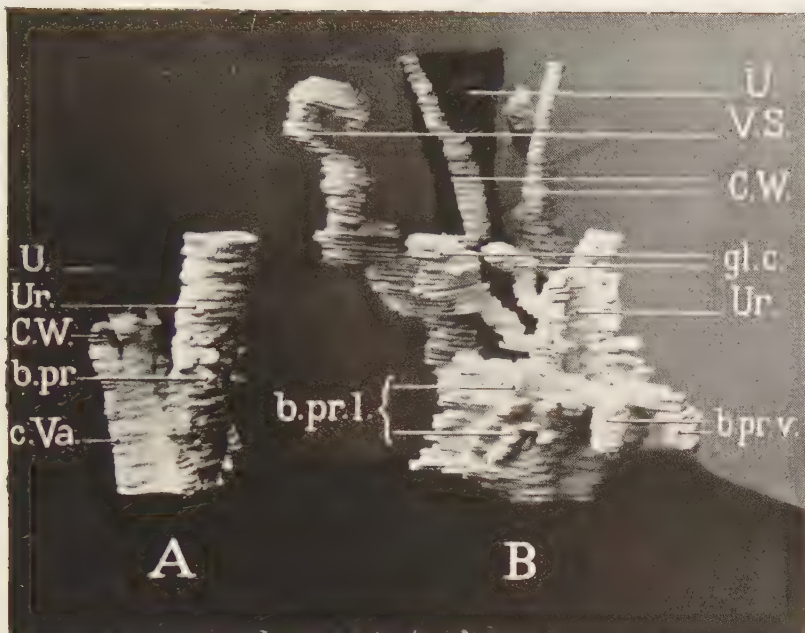


Planche II. — Reconstructions, en carton, de la partie inférieure de l'appareil génital de Souris nouveau-nées : A : femelle normale ; B et D : femelle intersexuée ; C : mâle normal. Les vues latérales A et B de la femelle normale et de la femelle intersexuée indiquent quelles sont les structures qui, chez la femelle masculinisée, sont surajoutées au tractus génital normal. Les vues dorsales C et D, du mâle normal et de la femelle intersexuée, mettent en évidence l'identité de structure des organes mâles de la femelle masculinisée (vésicules séminales, canaux de Wolff, canaux éjaculateurs, urètre mâle, glandes prostatiques) et des organes homologues du mâle normal. (b. pr. l. : bourgeons prostatiques latéraux ; c. Va. : cordon vaginal ; pour les autres lettres se reporter à la planche I). (Gr. = 50).

une constriction du massif conjonctivo-musculaire qui enveloppe les deux canaux).

Les vésicules séminales ne sont pas visibles directement après avoir ouvert l'abdomen ; il faut décoller un ovaire et la corne uté-

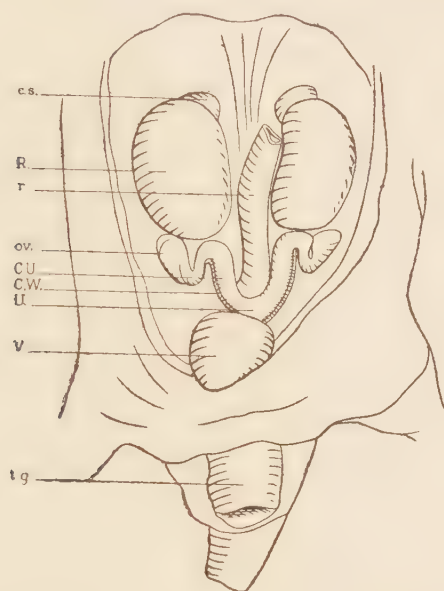


FIG. 1. — Dessin, à la chambre claire, du tractus génital d'une Souris femelle intersexuée nouveau-née.

(c. s. : capsule surrénale ; C. U. : corne utérine ; C. W. : canal de Wolff ; OV. : ovaire ; r. : rectum ; R. : rein ; t. g. : tubercule génital ; U. : utérus ; V. : vessie).

rine correspondante, récliner ces organes sur le côté opposé, pour apercevoir les deux glandes recourbées qui proéminent sur la face postérieure de l'urètre.

Une reconstruction de la partie inférieure du tractus génital de la femelle intersexuée n° 671 a été effectuée et est représentée sur les photographies de la planche I. Cette reconstruction met en évidence le double complexe des voies génitales : canaux de Müller (C. M.) descendant entre les canaux de Wolff (C.W.). Les différentes glandes annexes sont bien visibles : les vésicules séminales (V.S.) se réunissent aux canaux de Wolff pour constituer les canaux éjaculateurs (c. éj.) qui débouchent sur la face dorsale de l'urètre de part et d'autre de l'utricule prostatique (ut. pr.) ; les glandes coagulantes (gl. c. représentées en blanc) apparaissent entre

l'urètre et les vésicules séminales et de nombreux bourgeons prostatiques (b. pr.) proéminent sur les faces ventrale, latérales et latéro-dorsale de l'urètre ; ce dernier n'est pas cloisonné et a pris le type mâle.

Sur la planche II nous avons représenté en A la femelle normale et en B la femelle masculinisée vues de profil ; en C le mâle normal et en D la femelle masculinisée, en vue dorsale. Les 4 photographies ont été effectuées au même grossissement. La comparaison des reconstructions A et B met en évidence les structures qui se sont développées chez la femelle intersexuée sous l'action hormonale androgène à l'emplacement où l'on en aperçoit les rudiments chez la femelle normale (canaux de Wolff, vésicules séminales, glandes coagulantes, prostate) ; elle montre en outre que le sinus uro-génital de la femelle masculinisée ne s'est pas cloisonné.

La comparaison des figures C et D montre à quel point les structures mâles qui se sont développées chez la femelle sous l'action hormonale androgène sont identiques aux structures homologues du mâle normal : même morphologie des vésicules séminales et des canaux éjaculateurs, de la face dorsale de l'urètre, des bourgeons prostatiques.

La planche VI montre enfin une vue latérale à un plus fort grossissement de la femelle normale (A) et de la femelle masculinisée (B).

b) ÉTUDE HISTOLOGIQUE DU TRACTUS GÉNITAL.

Cette description ayant été déjà donnée (1938) seuls les points les plus importants et les faits nouveaux établis seront étudiés ici.

36 femelles nouveau-nées ont été étudiées histologiquement dont 23 en coupes sériées (tableau n° III).

Glandes génitales.

Dans les conditions des expériences jusqu'ici réalisées, les glandes génitales de toutes les femelles provenant des mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone pendant la gestation sont restées des ovaires bien caractéristiques : le cortex ovarien est toujours présent, bien développé ; aucune structure à caractère nettement intersexuel ou de type testiculaire n'a été observée dans ces glandes génitales.

Dans de nombreux cas les injections d'hormone androgène (2,5 à 5 mgr.) à la souris gestante ont été faites à une date précoce de la gestation : fin du septième, huitième jour, c'est-à-dire à une époque bien antérieure au moment auquel s'effectue la différenciation morphologique des glandes génitales des fœtus (11^e-12^e jours). Les portées nées de mères injectées à cette date comprenaient plusieurs femelles (fœtus n^{os} 797, 799, 800, 801, 802, provenant d'une mère injectée au 7^e jour ; fœtus n^o 698 et 700 provenant d'une mère injectée au 8^e jour) ; l'examen des coupes sériees des gonades de ces fœtus femelles ne nous a révélé aucun indice de masculinisation

*Mensurations relatives aux ovaires des femelles intersexuées
et des femelles normales.*

	Désignation des animaux	Ovaire	Hauteur totale de l'ovaire (μ)	Diamètre antéro- postérieur maximum(μ)	Diamètre latéral maximum (μ)
Souris femelles intersexuées	851	dr.	540	400	535
		g.	550	500	550
	854	dr.	705	325	535
		g.	637	500	500
	855	dr.	540	450	575
		g.	585	400	450
	867	dr.	585	400	360
		g.	450	400	540
Souris femelles normales nouveau-nées de la lignée XXX	864	dr.	502	350	640
		g.	570	400	480
	865	dr.	540	350	550
		g.	567	350	540
	631/A	dr.	490	300	440
		g.	530	300	400
	630/c	dr.	490	350	450
		g.	640	300	425
	715/b	dr.	515	325	475
		g.	480	350	500
	715/c	dr.	470	400	490
		g.	510	300	400
	713	dr.	535	315	475
		g.	550	375	425

TABLEAU N° III

Degré de masculinisation des souris femelles nouveau-nées provenant de mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone pendant la gestation (1).

Désignation de l'animal	Dose d'hormone injectée à la mère (mgr.)	Nombre de jours écoulés entre l'injection et la parturition	Glandes génitales	Epididymes	Canaux de Wolff	Vésicules séminales	Glandes coagulantes, bourgeons prostatiques, glandes de Cowper	Urètre prostatique	Urètre pénien et organes génitaux externes	Nature de l'examen des nouveaux-nés (2)
235	5	3	ovaires		absents	absentes			masculinisés	E. M.
334	5	5	ovaires ; caps. presque complètes	ép. gauche peu développée, absente à droite	C. W. gauche bien développé, partie inférieure du C. W. droit seulement	présentes, peu développées	présents	type ♂	type ♂	E. H. S.
272	7,5	5	ovaires	présents	présents bilatéralement	présentes			id.	E. M.
313 a	10	id.	ovaires		absents	absentes			type ♀	E. M.
289	10	6	ovaires ; tubes du rete dilatés ; caps. présentes	présents bien développés	présents bilatéralement	présentes	présents	type ♂	type ♂	E. H. S.
307	10	6	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	E. H.
254	5	7	ovaires		parois épithéliales des deux canaux absentes, mais les restes des enveloppes conjonctives du canal droit persistent	v. s. droite bien individualisée, la v. s. gauche est très peu développée	présents	id.	id.	E. H.
256	id.	id.	ovaires ; caps. pré-	présents. bien	présents bilatéralement	présentes	présents			E. H. S.

257	id.	ovaires	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	E. H.
258	id.	ovaires	id.	absents	id.	absentes	id.			E. H.
259	id	ovaires ; caps. pré-sentes	présents, très peu développés	absents	id.		quelques bourgeons prostatiques ventraux et latéro - dorsaux ; gl. C. présentes	type ♀	type inter-médiaire, puis type ♂ hypospade	E. H. S.
255	id.	ovaires		présents	présentes	présentes			type ♂	E. M.
282 a	7,5	ovaires		présents bilatéralement	présentes	présentes			type ♂	E. M.
296	10	ovaires ; caps. présentes ; tubules du rete dilatés	absents	absents (rudiments des extrémités inférieures)	présentes		gl. c. présentes, prostate présente ; gl. C. présente	type ♂	type ♂	E. H. S.
296'	id.	ovaires		absents	rudiments de v. s.				id.	E. M.
322	5	ovaires ; caps. présentes	présents, bien développés	présents bilatéralement	présentes		présents	type ♂	type ♂	E. H. S.
265	5	ovaires		présents bilatéralement	présentes				id.	E. M.
268	7,5	ovaires ; tubes du rete dilatés ; caps. présente à gauche, incomplète à droite	présents, bien développés	id.	id.		présents	type ♂	id.	E. H. S.

(1) Abréviations utilisées : C. M. : canal de Müller ; C. W. : canal de Wolff ; ép. : épididyme ; gl. c. : glandes coagulantes ; gl. pr. : glandes prostatiques ; gl. C. : glandes de Cowper ; v. s. : vésicules séminales.

(2) E. M. : Examen macroscopique à la loupe binoculaire.

E. H. : Examen histologique effectué sur des coupes sériees exécutées à différents niveaux du tractus génital.

E. H. S. : Examen histologique effectué d'après l'examen des coupes en série totale depuis la partie médiane des reins jusqu'à la base de la queue.

TABLEAU N° III (suite)

Désignation de l'animal	Dose d'hormone injectée à la mère (mgr.)	Nombre de jours écoulés entre l'injection et la parturition	Glandes génitales	Epididymes	Canaux de Wolff	Vésicules séminales	Glandes coagulantes, bourgeons prostatiques, glandes de Cowper	Urètre prostatiques	Urètre pénien et organes génitaux externes	Nature de l'examen des nouveaux-nés
269	id.	id.	ovaires ; tubes du rete dilatés ; caps. présentes	très peu développés	id.	id.	id.	id.	id.	E. H. S.
298	id.	id.	ovaires ; caps. présentes	présents	absents	absentes	gl. c. peu développées, quelques bourgeons prostatiques	type intermédiaire du type mâle	type intermédiaire	E. H. S.
297 A	10	id.	ovaires ; caps. présentes	présents, assez peu développés	absents	absentes	ébauche de gl. c., quelques bourgeons prostatiques latéro-ventraux	type ♀	type ♀	E. H. S.
297 B	id.	id.	id.	id.	id.	id.	quelques bourgeons prostatiques latéro-ventraux, très peu développés	id.	id.	E. H. S.
251	5	9	ovaires		présents	présentes			type ♂	E. M.
671	12,5	11	ovaires ; caps. présentes mais incomplètes	bien développés	présents bilatéralement, moyennement développés	présentes	présents	type ♂	type ♂	E. H. S.
673	id.	id.	ovaires ; caps. presque complètes	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.

678	id.	ovaires ; caps. présente à gau- che, absente à droite	id.	id.	présentes	id.	id.	id.
639 A	17,5	ovaires ; caps. incomplète à droite	id.	présents bilaté- ralement, bien développés	id.	id.	id.	id.
639 B	id.	ovaires	id.	id.	id.	id.	id.	id.
854	25	ovaires ; caps. ab- sente à droite, presque complè- te à gauche	id.	présents bilaté- ralement, très développés	hyperdévelop- pées	id.	id.	id.
854	id.	ovaires ; caps. ab- sentes	id.	id.	id.	id.	id.	id.
855	id.	ovaires ; caps. ab- sente à droite in- complète à gauche	id.	id.	id.	id.	id.	id.
864	id.	ovaires ; caps. ab- sente à droite pré- sente à gauche	id.	id.	id.	id.	id.	id.
865	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
867	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.

de ces glandes : ce sont des ovaires possédant tous une zone corticale bien développée et aucune structure qui puisse être assimilée à une ébauche testiculaire.

Chez les femelles nouveau-nées provenant de mères ayant reçu 25 mgr. de propionate de testostérone pendant la gravidité, les ovaires sont plus volumineux que ceux des femelles normales du même âge. Quelques mensurations effectuées chez six femelles intersexuées et chez quelques femelles normales nouveau-nées, sont rapportées dans le tableau précédent (p. 35); elles indiquent qu'une hypertrophie certaine de l'ovaire s'est produite sous l'effet du traitement hormonal (au moins deux des dimensions mesurées de l'ovaire des intersexués sont supérieures aux dimensions correspondantes de l'ovaire des femelles témoins, la troisième dimension étant du même ordre de grandeur dans les deux cas).

En outre l'examen histologique permet de déceler quelques modifications de la structure de ces glandes génitales : les ovaires des femelles traitées sont plus étalés latéralement que ceux des témoins ; leurs capillaires sont dilatés et s'étalent dans la partie centrale de la glande en grandes lacunes sanguines ; le cortex ovarien est plus épais que chez les témoins et il est souvent découpé (foetus nos 864 et 865) en cordons allongés séparés par des faisceaux radiaux de cellules mésenchymateuses venus de la partie centrale de la gonade ; ces travées de mésenchyme atteignent l'épithélium germinatif et en certains points interrompent et désagrègent le cortex ovarien. Un tel état de découpage aussi accentué n'a pas été observé chez les témoins. Dans la zone médullaire de l'ovaire de ces mêmes femelles, on peut distinguer des cellules d'aspect mésothélial formant des travées définies, sortes de cordons limités quelquefois par une basale très mince ; il s'agit sans doute là de portions du noyau cortical dans lesquelles les gonies auraient dégénéré laissant à leur place des travées mésothéliales anovulaires. La signification et l'origine de ces modifications restent obscures ; nous ne pouvons à l'heure actuelle établir si elles sont dues à un effet spécifique de l'hormone injectée ou si elles ne représentent que des modifications secondaires contingentes, des altérations consécutives à un développement prématuré de l'ovaire. Correspondant à l'hypertrophie générale de la glande génitale, on observe chez ces femelles un développement prématuré des ovogonies, ces cellules sont plus volumineuses que chez les témoins et les plus internes sont à l'état de

gros ovocytes, entourées par une assise de cellules cubiques représentant l'ébauche du futur follicule. Plusieurs mensurations de ces gonies ont été effectuées ; elles mettent toutes en évidence une accélération de croissance extrêmement accusée.

Capsule ovarienne.

L'état de développement de la capsule ovarienne est indiqué dans le tableau n° III. Sa lecture nous indique que la destinée de cette capsule est fortement influencée par le traitement hormonal. D'une façon générale cette capsule fait défaut, ou du moins est très incomplètement développée du côté droit chez ces femelles fortement masculinisées. Au contraire, ce n'est que rarement que le même effet est observé du côté gauche. Il y a là une asymétrie latérale de réaction extrêmement nette.

Voies génitales mâles.

Rete. — Les tubules du rete sont hypertrophiés et étendent leurs ramifications dans la zone centrale de l'ovaire. Chez quelques femelles, ces tubules sont très dilatés (femelles n°s 289, 307, 296), ils présentent une large lumière centrale ; en général l'épithélium du rete reconnaissable dans de tels tubules, mais dans quelques cas il est extrêmement aplati et on ne distingue que quelques noyaux allongés bordant la lumière des canalicules ; dans ces cas l'ovaire est parsemé de vastes lacunes rappelant grossièrement les lacunes médullaires de l'ovaire de poule ; quelquefois ces tubules du rete juxtaposés et enveloppés par quelques feuillets conjonctifs font penser à des cordons sexuels stériles, mais un examen attentif montre que ce n'est là qu'une apparence et la nature du rete peut toujours être mise en évidence ; chez les femelles fortement masculinisées de nombreuses mitoses sont visibles à l'intérieur des tubules qui paraissent être en état de croissance active. Les communications entre le rete et les tubules épидидymaires sont larges.

Epididymes. — Les tubules mésonephriques antérieurs au lieu de s'atrophier (pour constituer l'époophore) sont extrêmement développés et forment de nombreuses circonvolutions dans l'épaisseur de la lame mésenchymateuse qui enveloppe l'ovaire ou qui a été déjetée latéralement au voisinage de la région hilaire. Un organe exactement semblable à l'épididyme du mâle est ainsi constitué.

Canaux de Wolff. — Des canaux bien développés ont pu être mis en évidence chez la plupart des femelles masculinisées étudiées : ils font suite à l'épididyme et descendent parallèlement aux cornes utérines puis à l'utérus. Après avoir émis les vésicules séminales, ils vont s'unir à l'urètre.

Présence ou absence des canaux de Wolff.

Le tableau n° III indique le degré de masculinisation des différentes femelles étudiées. Le délai écoulé entre l'injection et la parturition va en croissant du haut vers le bas du tableau*.

Les canaux de Wolff entrent fortement en régression le seizième jour chez l'embryon femelle normal. Les animaux dont la mère a reçu l'hormone mâle après le seizième jour de la gestation ne possèdent pas de canaux de Wolff complets ou en sont totalement dépourvus.

Dans le cas d'injections ayant eu lieu avant le seizième jour (délai entre injection et parturition égal ou supérieur à cinq jours), une certaine variabilité existe dans la présence ou l'absence des canaux de Wolff :

a) dans une même portée (T₅ par exemple), quatre femelles présentent des canaux de Wolff, les deux autres en sont dépourvues ;

b) parmi les animaux provenant de portées différentes : une même dose d'hormone de 5 ou de 7,5 mgr. injectée à des femelles en gestation à la même date peut entraîner le développement des canaux de Wolff chez les animaux d'une portée et non chez ceux d'une autre.

Deux constatations se dégagent de la lecture du tableau :

1° La dose de 5 mgr. de propionate de testostérone injectée à la femelle en gestation avant le 16^e jour est dans certains cas suffisante pour maintenir le développement des canaux de Wolff chez la plupart des animaux d'une même portée.

2° Avec les doses moyennes injectées (5, 7,5 et 10 mgr.) on observe une certaine inconstance dans les effets.

3° Avec des doses supérieures (12,5 à 25 mgr.) les résultats de-

(*) Nous n'avons fait figurer dans ce tableau que les femelles sacrifiées aux approches du terme ou à la naissance. L'état d'intersexualité des animaux sacrifiés aux divers stades de la vie intra-utérine sera étudié dans un autre travail.

viennent beaucoup plus réguliers : tous les animaux étudiés jusqu'ici (qu'ils proviennent de la même portée ou de mères différentes), étaient semblablement affectés en ce sens que toutes ces femelles possédaient deux canaux de Wolff complets et deux vésicules séminales bien développées.

Le stade de la gestation auquel a lieu l'injection mis à part, il semble que deux facteurs principaux sont responsables des variations observées dans le développement des canaux de Wolff :

a) *La variabilité dans l'état de développement des animaux* ; ce facteur semble entrer en ligne de compte seulement quand les injections sont faites à l'extrême limite de l'existence des canaux de Wolff. C'est ainsi que la femelle n° 272 qui a reçu 7,5 mgr. de propionate de testostérone 5 jours avant la parturition, possède des canaux de Wolff alors que la femelle n° 313 Å dont la mère a reçu 10 mgr. d'hormone à la même date de la gestation n'en possède pas. Le développement de cet animal était vraisemblablement plus avancé que celui du premier.

b) *La dose d'hormone injectée* : le fait qu'avec de fortes doses tous les animaux d'une même portée sont affectés de la même façon semble indiquer que lorsque des doses plus faibles sont injectées à la mère tous les embryons ne reçoivent pas une dose d'hormone suffisante pour empêcher la régression des canaux de Wolff. Il est possible d'admettre que l'hormone n'est pas distribuée de façon identique aux embryons, ceci étant lié à une vascularisation variable d'un embryon à l'autre.

La rapidité plus ou moins grande de diffusion et d'absorption de l'hormone injectée peut rendre compte également des variations qui existent dans l'effet d'injections faites dans des conditions identiques à des portées différentes. L'hormone dans ce cas n'a pas atteint dans le sang de la mère la même concentration, au bout du même temps.

Il existe cependant des variations dont ne semblent rendre compte ni la quantité d'hormone injectée, ni la précocité plus ou moins grande de l'injection ; ce sont les variations unilatérales que nous avons observées chez quelques individus et qui se traduisent par la présence d'un canal de Wolff d'un seul côté ou d'un développement inégal des deux canaux. La signification de ces cas sera discutée ultérieurement.

Degré de développement des canaux de Wolff.

Les canaux de Wolff sont présents chez 25 des 26 femelles étudiées *histologiquement*. Bien que dans tous ces cas la structure de ces conduits soit semblables à celle des canaux de Wolff de la souris mâle nouveau-née et que ces canaux soient complets et continus, leur degré de développement n'en présente pas moins des variations considérables. En règle générale le développement de ces canaux est d'autant plus considérable que la dose de propionate de testostérone injectée à la mère est plus forte. Ce fait est particulièrement bien mis en évidence par les mensurations que nous avons effectuées des différents constituants de ces canaux, chez des femelles intersexuées provenant de mères ayant reçu des doses variables d'hormone. Les mensurations ont été effectuées dans la partie médiane des canaux (à un niveau correspondant à la mi-hauteur des cornes utérines).

*Mensurations relatives à différents constituants
de la partie médiane des canaux de Wolff
de quelques souris femelles intersexuées nouveau-nées.*

Désignation des embryons	Diamètre du canal (μ)	Hauteur de l'épithélium (μ)	Diamètre de la lumière (μ)	Nombre de noyaux dans une section transversale
Côté gauche				
256	38-44	11-13	10-15	23-26
268	33-38	10-12	8-10	17-20
307	32-34	10-12	10-14	19-21
671	36-40	9-11	16-20	18-21
677	27-37	9-11	6-12	22-28
851	47-49	15-17	14-17	33-40
854	43-46	15-17	13-15	28-43
855	40-42	13-16	9-10	30-38
864	35-37	12-14	9-10	16-18
865	35-37	13-15	9-10	19-22
867	37-42	13-16	10-12	28-30
Côté droit				
256	35-40	11-14	10-14	24-17
268	34-38	11-13	8-9	17-22
307	40-44	11-13	13-17	20-23
671	37-40	11-13	12-15	23-28
677	31-34	10-12	8-10	20-25
851	47-48	14-16	15-20	31-45
854	43-47	12-14	15-17	21-34
855	44-46	14-17	12-14	36-44
864	38-40	12-14	10-12	18-20
865	35-37	12-13	10-12	18-16
867	40-42	10-12	16-20	29-35

Au point de vue quantitatif, l'examen des chiffres qui figurent dans ce tableau indiquent :

1° Le diamètre du canal de Wolff et la hauteur de son épithélium sont, chez ces femelles, d'autant plus grands que la dose de propionate de testostérone injectée à la mère est plus élevée.

2° Les doses de 5, 10 et 12 mgr. de propionate de testostérone injectées à la souris en gestation sont insuffisantes pour provoquer chez les fœtus femelles un développement des canaux de Wolff semblable à celui qui est atteint chez le mâle normal à la naissance. (Chez ce dernier, le diamètre des canaux atteint dans la partie médiane 40 à 50 μ et la hauteur de leur épithélium 14 à 18 μ).

3° La dose de 25 mgr. de propionate de testostérone injectée à la souris entre le 12^e et le 16^e jour de la gestation provoque chez les fœtus femelles un développement des canaux de Wolff légèrement inférieur ou sensiblement égal à celui qui est réalisé chez le nouveau-né mâle normal.

Canaux de Müller.

Dans les premières expériences réalisées, mettant en jeu des doses de propionate de testostérone comprises entre 5 et 12 mgr., nous n'avions observé aucun effet sur les canaux de Müller des fœtus femelles. Nous avons insisté (RAYNAUD, 1938) sur le fait que de telles doses d'hormone androgène ne provoquaient aucune inhibition du système müllérien ; c'est en effet là le cas général et la grande majorité des souris femelles intersexuées possèdent à la naissance des cornes utérines et un utérus bien développés, semblables à ceux des témoins. Cependant avec des doses d'hormone supérieures (25 mgr.) et dans le cas d'injections précoces, quelques modifications du développement des canaux de Müller des fœtus femelles ont été obtenues. Ces modifications sont de deux sortes :

a) *Effet sur le développement des canaux.* — Diverses mensurations de la hauteur de l'épithélium des canaux de Müller ont été effectuées au niveau de la corne utérine et de l'utérus de diverses souris femelles intersexuées ; nous n'avons observé aucune stimulation du développement de l'épithélium müllérien. Par contre, si dans la grande majorité des cas la hauteur de l'épithélium de la corne utérine de ces intersexués est comparable à celle des femelles

témoins, chez ceux qui proviennent de mères ayant reçu 25 mgr. d'hormone, une légère réduction de la hauteur de cet épithélium a été observée ; les mensurations effectuées à mi-hauteur de la corne utérine de ces femelles intersexuées et des femelles nouveau-nées normales sont indiquées dans le tableau suivant :

	Désignation des animaux	Hauteur de l'épithélium de la corne utérine	
		gauche (μ)	droite (μ)
Femelles intersexuées	851	12-14	12-15
	854	12-14	16-19
	855	13-17	12-14
	864	16-19	17-20
	865	18-20	17-19
	867	13-17	12-15
Femelles normales nouveau-nées de la lignée XXX	713	17-19	16-18
	715/b	18-22	18-20
	715/c	17-19	17-19
	631/A	16-19	17-19
	630/A	17-19	16-18
	630/B	17-19	15-17
	630/C	16-19	18-22
	630/D	16-19	16-18

Il faut tenir compte dans la lecture de ce tableau que les trois femelles nos 851, 854 et 855 chez lesquelles l'épithélium de la corne utérine est peu développé n'appartiennent pas à une lignée sélectionnée. Nous pensons cependant qu'il ne s'agit pas là de variations individuelles car la femelle 867 de la lignée XXX présente également une réduction de la hauteur de cet épithélium. D'autre part, les 3 femelles nos 851, 854 et 855 sont celles qui présentent le plus haut degré de masculinisation et chez ces 3 fœtus les canaux de Wolff sont extrêmement développés. Bien que nous ne puissions pas apporter ici la démonstration de cette vue, il semble que chez ces femelles intersexuées il y ait inhibition de l'épithélium müllérien seulement lorsque le développement de l'épithélium du canal de Wolff atteint certaines limites.

Des mensurations ont également été effectuées au niveau de l'épithélium du corps utérin : on observe des variations très considérables de la hauteur de cet épithélium chez les femelles intersexuées provenant de mères ayant reçu de fortes doses d'hormone :

chez un même individu les chiffres varient entre 20 et 40 μ , la hauteur la plus fréquemment rencontrée étant voisine de 30 μ ; au contraire chez les femelles normales, à la naissance la hauteur de l'épithélium du corps utérin est en général voisine de 40 μ et l'amplitude des variations s'étend de 35 à 45 μ .

b) *Modifications d'ordre topographique.* — Elles portent sur le

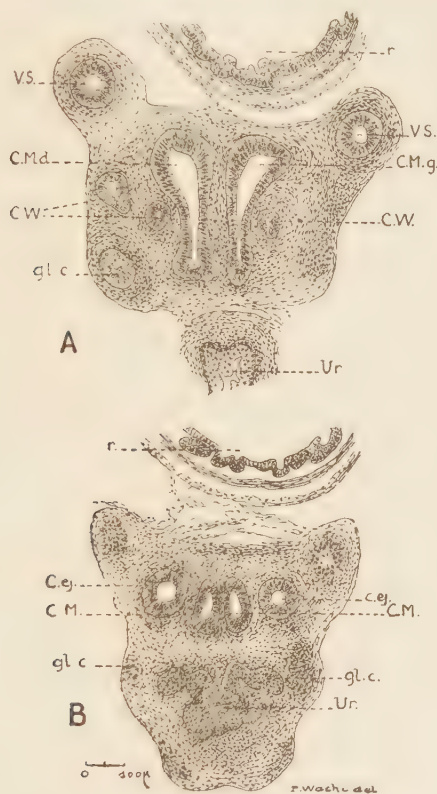


FIG. 2. — Deux sections transversales au niveau de la partie inférieure des voies génitales chez la femelle intersexuée nouveau-née N° 673 ; ces deux coupes mettent en évidence l'absence de fusion des deux canaux de Müller chez cet individu.

(c. ej. : canal éjaculateur ; C. M. : canal de Müller ; C. W. : canal de Wolff ; gl. c. : glande coagulante ; r. : rectum ; V. S. : vésicule séminale ; Ur. : urètre).

développement du corps utérin : chez les femelles normales au niveau où les deux cornes utérines s'accolent elles ont une section transversale elliptique et leur grand axe est dirigé perpendiculairement au plan de symétrie de l'animal ; leur lumière est large et étalée latéralement. Chez les femelles fortement masculinisées, au

même niveau la lumière et le diamètre des cornes utérines sont souvent réduits, leur axe principal est dirigé dorso-ventralement ; le corps utérin constitué a un diamètre souvent très faible. De plus, la cloison utérine médiane, formée par l'accolement des parois internes des deux canaux de Müller, ne se résorbe pas ou ne se résorbe qu'incomplètement : à la naissance chez la plupart de ces intersexués les lumières des deux canaux de Müller ne communiquent pas, il n'y a pas de corps utérin véritable.

Enfin dans plusieurs cas, les canaux de Müller ne sont accolés que sur un segment très court de leur trajet inférieur ; l'inhibition de la fusion des deux canaux peut être totale et le *fœtus* n° 673 possède deux canaux de Müller totalement distincts jusqu'à leurs extrémités inférieures ; il n'y a donc pas de corps utérin véritable chez cet animal, les parois internes des canaux sont séparées par des travées de cellules mésenchymateuses : deux sections transversales effectuées à ce niveau chez cet animal sont représentées sur la figure n° 2. Ceci nous indique donc qu'une action hormonale androgène peut provoquer l'inhibition de la fusion des canaux de Müller. C'est là un fait qui doit être rapproché d'observations analogues qui ont été effectuées chez les free-martins (voir chapitre V de la troisième partie, page 361).

Mais il existe chez nos intersexués trop de variations dans l'état de fusion des canaux de Müller et du développement du corps utérin pour que nous puissions formuler actuellement les règles de ce phénomène ; de nouvelles expériences sont en cours pour essayer de préciser son déterminisme, et les facteurs qui sont à son origine. Nous noterons seulement pour l'instant que le fœtus n° 673 provient d'une mère ayant reçu une forte dose d'hormone mâle à un stade précoce de la vie embryonnaire (8 jours 15 h.) ; il est possible qu'une stimulation précoce du développement des travées de mésenchyme interposées primitivement entre les deux canaux de Müller soit à l'origine de l'inhibition de leur fusion.

Enveloppes des conduits génitaux.

Les couches cellulaires enveloppant les canaux de Wolff et de Müller sont pour chacun de ces canaux sensiblement aussi développées que chez les témoins. Par contre, le mésenchyme dans lequel plongent ces couches circulaires et qui est entouré par le repli

péritonéal présente chez les animaux provenant de mères ayant reçu des doses élevées d'hormone (17 mgr.) une hypertrophie frappante.

***Connexions établies entre les canaux de Wolff, de Müller
et de l'urètre.***

Description générale de la topographie de cette région (figure n° 3).

La reconstitution présentée *en B* sur la planche I et sur la planche II, de la partie inférieure du tractus uro-génital de la souris femelle intersexuée n° 671 met en évidence les relations topographiques qui existent entre les canaux génitaux et l'urètre : les canaux éjaculateurs (c. éj.) descendent parallèlement à l'urètre : dans leur partie supérieure leurs parois sont entièrement constituées par de l'épithélium wolffien (coloration grise *sur la photographie*) ; au contraire dans leurs extrémités, c'est l'épithélium du sinus urogénital qui constitue leur paroi (coloration blanche) ; cet épithélium se retrouve à un niveau beaucoup plus élevé dans la paroi ventrale que dans la paroi dorsale. Les deux canaux de Müller (C.M., coloration noire) se terminent dans la partie supérieure d'un organe bifurqué (peint en blanc) exactement semblable à l'utricule prostatique du mâle normal. Les deux branches de cet utricule s'abouchent dans l'urètre entre les extrémités inférieures des canaux éjaculateurs. Les connexions établies entre les extrémités inférieures des gonoductes et l'urètre sont donc semblables à celles qui sont réalisées chez le mâle normal à la naissance.

C'est là le cas général qui s'observe chez toutes les femelles fortement masculinisées, mais chez les intersexués provenant de mères ayant reçu des doses plus faibles, des variations par rapport à ce type sont fréquemment observées ; nous les étudierons dans le courant de ce chapitre.

Etude histologique.

a) *Relation des canaux de Wolff avec l'urètre.* — Cette connexion se fait d'une façon très semblable à celle que nous avons décrite (Introduction, p. 17) pour la souris mâle normale. Après leur réunion aux vésicules séminales, les canaux de Wolff devenus canaux éjaculateurs, descendent parallèlement de chaque côté de l'utricule prostatique. Leur épithélium (figure n° 3) est constitué de cellules prismatiques, à noyaux allongés dans le sens radiaire, et paraissant totalement dépourvues de glycogène.

sont, comme chez la femelle normale, venues sous la forme d'un cordon épithélial plein, à la rencontre de l'extrémité inférieure des canaux de Müller. Sur les coupes où le glycogène a été mis en évidence, le contraste entre les deux types de cellules est encore plus frappant. Les cellules du sinus uro-génital colorées en rouge vif viennent sans transition au contact des cellules müllériennes.

Il faut noter ici qu'on observe des modifications dans la paroi épithéliale des canaux de Müller à un niveau assez éloigné de leur terminaison. Il est difficile de dire si c'est là un phénomène purement mécanique résultant de la rencontre des deux épithéliums ou si quelques cellules du cordon issues du sinus uro-génital se sont mêlées à cette hauteur aux cellules müllériennes.

Jusqu'à ce niveau on n'observe donc que de légères modifications par rapport au type femelle normal de connexion entre les canaux de Müller et l'urètre. Mais à partir de ce point, la topographie de cette région va prendre le type mâle ou un type intermédiaire entre les topographies mâle et femelle :

a) Le cordon épithélial qui fait suite aux canaux de Müller descend verticalement. Il présente d'abord une lumière (dans quelques cas on distingue même deux orifices juxtaposés) puis cette lumière s'oblitére progressivement et le cordon épithélial ne tarde pas à se bifurquer en arc de cercle, chacune de ses extrémités allant alors déboucher dans les diverticules latéraux de l'urètre.

Ce cordon épithélial bifurqué, constitué d'éléments ayant le type morphologique des cellules du sinus uro-génital, représente donc l'homologue exact de l'utricule prostatique de la souris mâle normale. L'hormone mâle injectée a donc provoqué une modification de l'histogénèse de cette région, avec comme résultat l'acquisition d'une topographie identique à celle du mâle normal.

b) Chez les animaux présentant un degré plus faible de masculinisation, la morphologie du cordon épithélial qui reçoit l'extrémité inférieure des canaux de Müller est intermédiaire entre les types mâle et femelle ou a conservé le type femelle pur : la bifurcation du cordon est plus ou moins nette, elle a lieu dans un plan vertical au lieu d'être dirigée obliquement ou transversalement. Les branches bifurquées peuvent être extrêmement courtes. Dans ce cas, et dans celui où la bifurcation fait totalement défaut, le cordon épithélial se prolonge au-dessous de ce point et s'incorpore à la portion dorsale, vaginale du sinus.

Topographie de l'urètre au niveau du point d'abouchement des voies génitales.

Nous avons montré que chez le mâle normal, les cordons épithéliaux qui avaient reçu les canaux éjaculateurs, débouchaient de part et d'autre de l'utricule prostatique directement sur la face dorsale de l'urètre. La paroi dorsale urétrale présente à ce niveau une courbure marquée, un enfoncement médian formant un sillon longitudinal.

La même topographie se retrouve avec tous ses détails chez la plupart des femelles fortement masculinisées : elle est indiquée dans le tableau N° II (colonne « urètre prostatique »), par la dénomination du « type

mâle ». Chez les animaux appartenant à cette catégorie l'hormone mâle injectée à la mère a donc modifié l'histogénèse de cette région, pour aboutir à la constitution d'un urètre prostatique de type mâle exclusif.

Mais beaucoup de femelles intersexuées (bien que possédant des canaux de Wolff, des épидидymes, un urètre mâle et un tubercule génital de type pénien) présentent un autre type d'urètre prostatique : il existe dans cette région une constriction bilatérale qui a entraîné la formation de deux longs diverticules latéraux-dorsaux. C'est dans ces diverticules divergents que viennent déboucher en s'incurvant puis en se bifurquant en demi-cercle, l'utricule prostatique et, plus bas, les cordons qui ont reçu les canaux éjaculateurs. Le débouché de ces voies génitales est ainsi éloigné de la lumière proprement dite de l'urètre et les relations topographiques contractées par ces conduits sont différentes chez ces femelles et le mâle normal.

Ce cas constitue un exemple typique d'un caractère véritablement intersexuel, la topographie de l'urètre étant chez ces animaux exactement intermédiaire entre le type mâle et le type femelle (ce caractère est indiqué par la dénomination de « type intermédiaire » dans le tableau N° II).

Cette constriction bilatérale peut être encore plus marquée et l'urètre de certaines femelles masculinisées peut être complètement séparé de la paroi dorsale du sinus uro-génital qui s'est alors isolée en constituant une ébauche du vagin supérieur. Cette topographie se rencontre chez les femelles faiblement masculinisées (259, 297 A et B) ne possédant ni canaux de Wolff ni vésicules séminales.

Destinée du sinus uro-génital :

étude de la topographie de la partie inférieure de l'urètre.

Nous rappellerons que chez la souris femelle normale, le cloisonnement du sinus uro-génital est, à la naissance, complet dans la partie supérieure du sinus, incomplet dans la partie basale. L'étranglement a néanmoins isolé dans cette partie inférieure la portion dorsale vaginale et la portion antérieure urétrale, mais ces deux régions sont encore reliées par quelques travées épithéliales.

Chez les souris femelles provenant de mères ayant reçu de l'hormone mâle pendant la gestation, l'examen histologique de cette région montre soit l'absence complète soit le degré variable de cloisonnement du sinus (planche III) :

a) Chez certains animaux, et c'est le cas général, le sinus uro-génital ne présente aucune trace de cloisonnement : il en résulte la formation d'un canal uro-génital indivis, c'est-à-dire d'un urètre typiquement mâle. La figure N° 4 représente une section longitudinale médiane de l'urètre de la femelle N° 269, depuis la base de la vessie jusqu'à l'extrémité du tubercule génital (reconstitution graphique par projections superposées des coupes sériées). Le sinus uro-génital a évolué comme chez le mâle normal

et l'urètre qui en résulte a toutes les caractéristiques de l'urètre mâle. En section transversale il se présente sous une forme circulaire ou légèrement ovale (pl. III, E) et les assises basales de ses parois renferment des cellules très riches en glycogène.



FIG. 4. — Reconstitution graphique (par projections des coupes successives) du trajet de l'urètre d'une Souris femelle masculinisée, à la naissance.

(c. ca. : corps caverneux ; c. s. : cartilage de la symphyse ; c. u. g. : canal uro-génital (urètre ♂) ; C. W. : extrémité inférieure du canal de Wolff ; gl. C. : glande de Cowper ; gl. pr. : glandes prostatiques dorsales et ventrales ; r. b. p. : repli balano-préputial ; S. U. : sinus urétral ; Ur. : urètre ; ut. pr. : utricule prostatique).

b) Chez d'autres femelles le sinus uro-génital présente à la naissance un cloisonnement incomplet. On distingue alors un étranglement (dû au rapprochement des parois latérales) qui a isolé une portion de la paroi dorsale du sinus pour donner une ébauche vaginale plus ou moins importante et dans laquelle les cellules claires riches en glycogène sont extrêmement abondantes (Photographie B, pl. III).

Les sections transversales (pl. III) montrent l'importance variable de la portion dorsale vaginale qui s'est constituée. Une série graduée existe depuis l'isolement net de la région vaginale (animal n° 259, stade B) jusqu'à l'urètre typiquement mâle en passant par les stades intermédiaires où l'existence d'une constriction dorsale est facilement reconnaissable (stade C, D, E pl. III).

c) Enfin chez quelques animaux le cloisonnement du sinus uro-génital est aussi avancé que chez les femelles normales (souris n°s 297 A et 297 B).

L'injection de propionate de testostérone à la souris en gestation a donc déterminé chez les embryons femelles une inhibition du mouvement de rapprochement des parois latérales du sinus uro-génital. Cette inhibition a été plus ou moins complète et il en est résulté une série de stades intermédiaires entre le type mâle et le type femelle. Le sinus uro-génital présente alors un type véritablement intersexuel. Les mouvements morphogénétiques qui donnent naissance au vagin de la souris femelle peuvent donc être supprimés ou plus ou moins arrêtés par une action hormonale.

Les effets de cet arrêt des mouvements tissulaires se font sentir dans la région supérieure, prostatique de l'urètre. Dans le « type intermédiaire » d'urètre prostatique que nous avons décrit plus haut, on reconnaît l'existence d'un début d'étranglement de cette portion du sinus : rapprochement des faces latérales de l'urètre, avec formation des deux diverticules latéraux par plissement des parois latéro-dorsales ; de ce fait résulte l'éloignement par rapport au centre de l'urètre, des points d'aboutissement des gonoductes.

L'inhibition du cloisonnement du sinus uro-génital paraît aller en augmentant d'intensité depuis la partie supérieure jusqu'à la partie inférieure du sinus. En d'autres termes les caractères femelles du sinus sont toujours plus marqués dans la région supérieure, où l'on décèle presque toujours des indices de cloisonnement. C'est ainsi que dans le cas du « type intermédiaire » de l'urètre prostatique c'est seulement dans cette partie supérieure de l'urètre qu'existe un rapprochement de ses parois latérales tout le reste du sinus ayant pris le type mâle exclusif. Mais ce point est difficile à préciser étant donné que chez la femelle normale nouveau-née, le cloisonnement du sinus uro-génital progresse du haut vers le bas et qu'il est ainsi toujours plus avancé dans la partie supérieure du sinus.

Le trajet de l'urètre dans sa partie inférieure est également variable suivant le degré de masculinisation de l'animal. La reconstitution graphique de la figure n° 4 montre le cas le plus fréquemment réalisé : l'urètre a pris le type mâle exclusif : sa double courbure existe, le sinus urétral est aussi bien développé que chez la souris mâle normale.

Au niveau de son premier changement de direction après le passage au-dessous de la symphyse pubienne, l'urètre est surmonté par les deux ébauches symétriques non complètement fusionnées des corps caverneux et sa face inférieure est enveloppée par le tissu spongieux.

Chez d'autres animaux, bien qu'il existe un canal uro-génital indivis ou ne présentant qu'une ébauche de cloisonnement, la courbure de l'urètre est à peine marquée. Une série de types intermédiaires entre le trajet de l'urètre chez le mâle et chez la femelle existent chez ces femelles intersexuées.

Glandes accessoires.

Leur état de développement est indiqué, pour chaque animal, dans le tableau n° III.

a) *Vésicules séminales.* — La lecture du tableau montre que ces glandes sont présentes chez toutes les femelles qui possèdent des canaux de Wolff bien développés. Les vésicules séminales existent également chez quelques femelles qui ne possèdent que les rudiments inférieurs des canaux de Wolff. Dans tous ces cas la structure et la position des glandes sont semblables à celles des mâles normaux à la naissance (voir reconstruction, planche I).

b) *Glandes coagulantes.* — La description que nous avons donnée de la morphologie de ces glandes chez la souris mâle normale est valable pour la femelle masculinisée : de la paroi dorsale de l'urètre, au niveau de la moitié supérieure de l'utricule prostatique, s'élèvent de chaque côté deux bourgeons épithéliaux qui remontent parallèlement aux vésicules séminales. Ces bourgeons qui apparaissent très nettement sur la reconstruction effectuée (gl. c. planches I et II) représentent les glandes coagulantes de la souris femelle intersexuée. Le bourgeon dorsal est, comme chez le mâle, le plus développé. Les caractères histologiques de l'épithélium de ces glandes sont les mêmes que ceux que nous avons décrits chez le mâle normal.

c) *Ebauches prostatiques proprement dites.* — L'état de développement des bourgeons prostatiques est indiqué dans le tableau n° III. Tous les stades de développement intermédiaires entre l'état de développement des bourgeons prostatiques de la femelle normale et l'état de développement réalisé chez les mâles normaux à la naissance ont été observés chez les femelles intersexuées étudiées : la figure n° 5 met en évidence ces étapes progressives du développement des glandes prostatiques des femelles. En A est représenté une coupe de l'urètre intéressant deux bourgeons prostatiques (b. pr. v.) de la femelle normale nouveau-née ; en B une section à un niveau correspondant, chez une des femelles intersexuées ne présentant qu'un faible degré de masculinisation : à l'emplacement qu'occupaient les bourgeons rudimentaires de la femelle normale on trouve ici deux cordons épithéliaux plus allongés qui représentent les ébauches prostatiques ventrales de cet animal.

Le dessin C de la même figure représente un état de développement des bourgeons prostatiques, réalisé chez la femelle intersexuée n° 673 ; la position occupée par ces bourgeons et leur degré de développement sont absolument comparables à ceux que l'on observe chez le mâle normal à la naissance (dessin D). Les bourgeons pros-

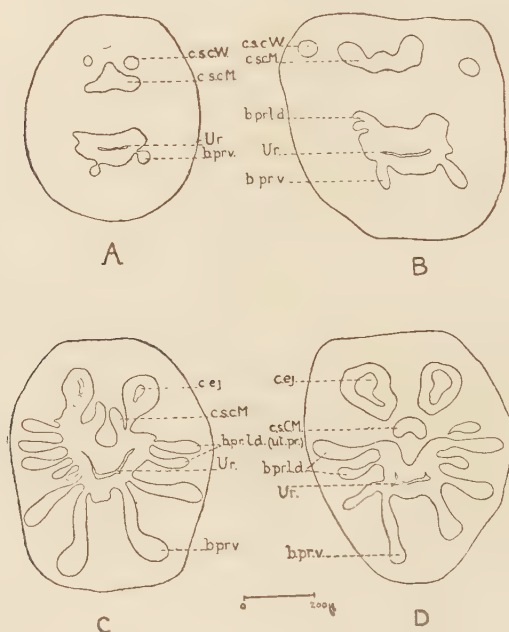
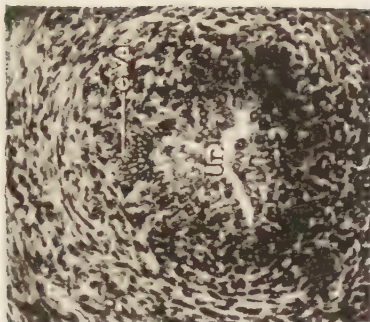


FIG. 5. — Section de l'urètre au niveau de la région prostatique, chez des Souris nouveau-nées : A : chez une femelle normale ; B : chez une femelle faiblement masculinisée ; C : chez une femelle présentant un fort degré de masculinisation ; D : chez un mâle normal.

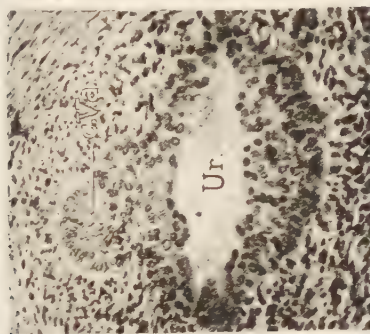
(b. pr. l. d. et b. pr. v. : bourgeons prostatiques latéro-dorsaux et bourgeons prostatiques ventraux ; c. ej. : canal éjaculateur ; c. s. C. M. et c. s. C. W. : cordons épithéliaux du sinus uro-génital mettant respectivement en relation avec l'urètre les canaux de Müller et de Wolff ; Ur. : urètre ; ut. pr. : utricule prostatique).

tiques se développant exactement à l'emplacement occupé par les bourgeons rudimentaires que nous avons décrit chez la femelle normale nouveau-née, nous avons là une démonstration de la nature prostatique véritable de ces ébauches, fait que nous avons postulé dès 1938.

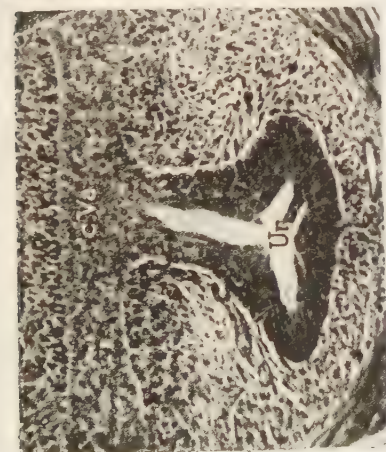
Mais, même dans le cas où ces ébauches ventrales étaient peu développées, nous avons observé la présence de bourgeons prostatiques latéro-dorsaux (b. pr. l. d., figure n° 5 B). L'emplacement exact des divers bourgeons prostatiques développés chez une fe-



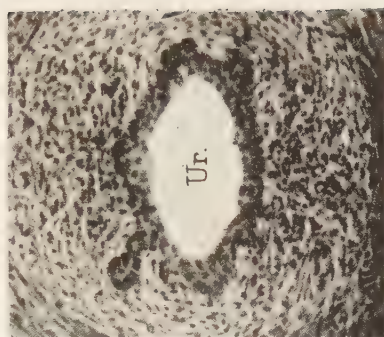
C



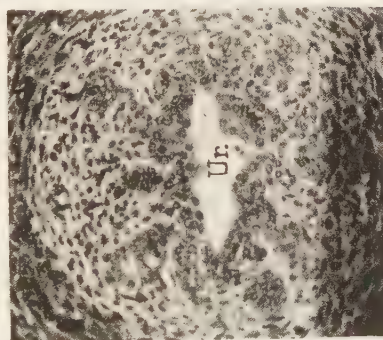
B



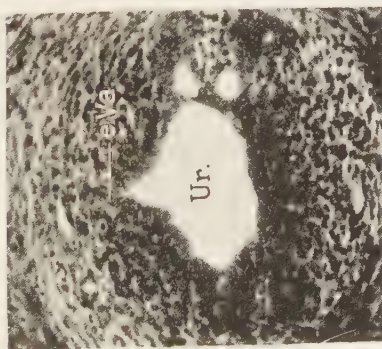
A



F



E



D

Planche III. — Microphotographies de sections transversales du sinus uro-génital de Souris nouveau-nées ;
A. : femelle normale, B, E : femelles masculinisées, F : mâle normal.
Le cordon vaginal (c. Va.) bien développé chez la femelle normale est réduit chez les femelles faiblement masculinisées (B, C, D) à une ébauche (c. Va.) ; aucun cloisonnement du sinus uro-génital n'a eu lieu chez les femelles fortement masculinisées (E) et le sinus uro-génital a donné naissance à un canal indivis, l'urètre mâle. (Gr. = 192).

melle assez fortement masculinisée est visible sur la reconstruction représentée sur la planche I. En outre, la coupe sagittale de la figure n° 6 indique l'origine et la position d'un des deux lobes prostatiques ventraux principaux.



FIG. 6. — Section sagittale de l'urètre prostatique d'une Souris femelle masculinisée, nouveau-née, mettant en évidence la position et le trajet des lobes prostatiques ventraux principaux.

(C. M. : canal de Müller ; gl. pr. : glande prostatique ; ur. : urètre ; V. : vessie).

Au point de vue quantitatif, deux notions se dégagent de cette étude :

La dose de 5 mgr. injectée à la souris femelle gravide est en général insuffisante pour produire un développement de l'ensemble des bourgeons prostatiques, comparable à celui qui est réalisé chez le mâle normal à la naissance.

Les doses de 12 mgrs et 25 mgrs injectées à la mère produisent chez la majorité des fœtus femelles un développement des bourgeons prostatiques (et des glandes annexes en général) supérieur au développement réalisé chez le nouveau-né mâle normal : les bourgeons sont plus épais, plus longs et leurs extrémités sont ramifiées alors qu'aucune ramification n'est visible chez les témoins. Il y a là un hyperdéveloppement manifeste.

d) *Glandes de Cowper*. — Elles sont présentes et bien développées chez toutes les femelles intersexuées nées de mères ayant reçu des doses d'hormone mâle égales ou supérieures à 7,5 mgr.

e) *Tubercule génital*. — Sa structure a été décrite antérieurement (1938). Nous nous contenterons donc de rappeler ici que les organes génitaux externes des femelles fortement masculinisées sont de type mâle exclusif : l'ouverture urogénitale n'existe pas, elle s'est oblitérée au cours du développement sous l'action de l'hormone androgène, un véritable urètre pénien, clos sur sa face ventrale a pris naissance et il pénètre en position centrale dans le tubercule génital pour s'ouvrir à son extrémité ; en section transversale, le repli balano-préputial décrit un cercle presque complet, ses bords arrivent presque au contact l'un de l'autre. Chez les femelles nées de mères ayant reçu des doses élevées d'hormone, le tubercule génital présente une hypertrophie considérable de toute sa masse ; en outre, on observe un développement prématuré des ébauches du tissu squelettogène et une transformation cartilagineuse est déjà visible à l'emplacement qu'occupera ultérieurement l'os pénien.

**B. — Etude de l'appareil génital des Souris mâles
provenant de mères ayant reçu des injections de propionate
de testostérone pendant la gestation.**

1° 12 embryons mâles provenant de mères ayant reçu des doses variables de propionate de testostérone (5 à 10 mgr.) ont été sacrifiés à divers stades de la vie intra-utérine (voir tableau n° II) et leur appareil génital coupé en série à 7,5 ou 10 μ ; les glandes génitales de tous ces animaux étaient des testicules bien développés, sans trace d'intersexualité ; l'état de leurs gonoductes sera examiné dans un autre travail.

2° 33 mâles provenant de mères ainsi injectées ont été sacrifiés aux approches du terme ou peu de temps après la naissance (voir tableau n° II). L'examen de tous ces animaux à la loupe binoculaire n'a pas révélé d'anomalie des organes génitaux externes si ce n'est une hypertrophie marquée du tubercule génital chez les individus provenant de mères ayant reçu de fortes doses d'hormone. Aucun de ces animaux ne possédait de mamelons.

Le tractus génital de ces animaux a été examiné histologiquement : quelques coupes à différents niveaux ont été effectuées chez les nouveau-nés n^{os} 247, 248, 252 et 260. L'appareil génital des animaux n^{os} 850 à 853, 863 et 866 a été coupé en série totale à 7,5 μ , celui des autres nouveau-nés à 10 μ . Les résultats de cette étude histologique sont les suivants :

Glandes génitales.

Ce sont toujours des testicules bien développés, ne présentant aucun caractère intersexuel ; chez les individus nés de mères ayant reçu 25 mgr. de propionate de testostérone, les tubules séminifères sont plus développés que ceux des témoins. La comparaison des chiffres qui figurent dans le tableau ci-dessous permet d'apprécier ce phénomène.

	Désignation des animaux	Diamètre moyen des tubes testiculaires (1)	
		testicule gauche (μ)	testicule droit (μ)
Souris nouveau-nées provenant d'une mère ayant reçu 25 mgr. de propio- nate de testostérone	850	55,5	53,8
	852	55,4	52,7
	853	50,6	54,2
	863	55,5	56,1
Souris nouveau-nées de la lignée XXX	711	45,6	44,2
	712	46	48,7
	714	47,5	49,7
	715 <i>a</i>	45,2	47,7
	631/B	43,8	45,4
	631/C	45,6	45,5

Voies génitales.

Canaux de Muller. — Étant donné les effets à caractère œstro-gène qui ont été observés consécutivement à l'introduction de propionate de testostérone dans l'embryon, dans plusieurs classes de Vertébrés nous avons examiné l'état des canaux de Müller de tous

(1) Chaque chiffre représente la moyenne des mensurations de 20 tubules.

ces nouveau-nés ; d'une façon générale on retrouve chez tous ces animaux les mêmes vestiges müllériens rudimentaires que l'on retrouve chez le mâle à la naissance, et présentant les mêmes caractères d'atrophie. Cependant chez 4 nouveau-nés (nos 850, 852, 853 et 863) provenant de mères ayant reçu 25 mgr. de propionate de testostérone, les rudiments des parties médianes des canaux de Müller sont légèrement plus nombreux que chez les témoins ; de plus ces tubules épithéliaux rudimentaires présentent fréquemment une lumière et un épithélium bien individualisé quoique atrophique ; chez les témoins la lumière de ces tubules est en général virtuelle et la paroi épithéliale mal délimitée. Le nombre des fœtus présentant ces caractères reste encore trop faible pour que nous puissions évaluer la signification de cette constatation. Il peut s'agir là de variations individuelles et de nouvelles expériences mettant en jeu des doses d'hormone plus élevées sont en cours pour décider de la nature de ce phénomène. D'autre part, les rudiments des extrémités inférieures des canaux de Müller des mêmes fœtus sont extrêmement atrophiés dans la partie supérieure de l'utricule prostatique ; l'épithélium müllérien est réduit à quelques cellules difficilement identifiables et fait même totalement défaut chez certains individus.

Canaux de Wolff. — Les canaux de Wolff des animaux provenant de mères ayant reçu des doses de 5 à 12,5 mgr. présentent un développement sensiblement comparable à celui des témoins ; mais les doses plus élevées (17 et 25 mgr. provoquent un hyperdéveloppement extrêmement net des canaux déférents : le diamètre du canal et la hauteur de son épithélium sont en particulier beaucoup plus considérables que ceux des nouveau-nés normaux. Dans le tableau ci-dessous figurent les mensurations relatives aux différents constituants des canaux de Wolff des fœtus provenant de mères ayant reçu 25 mgr. de propionate de testostérone ; chez les nouveau-nés normaux, le diamètre du canal de Wolff atteint dans cette région 40 à 55 μ et la hauteur de l'épithélium 13 à 18 μ (1).

(1) Les mensurations rapportées dans ce tableau sont relatives à la portion inférieure des canaux et ont été effectuées sur un segment du canal de Wolff situé à un niveau légèrement supérieur au sommet des vésicules séminales ; elles ont été effectuées sur des sections transversales des canaux ; dans chaque colonne nous avons fait figurer les valeurs minima et maxima obtenues dans chaque série de mesures.

N° des mâles	Canal de Wolff gauche				Canal de Wolff droit			
	Diamètre du canal (μ)	Hauteur de l'épithélium (μ)	Diamètre de la lumière (μ)	Nombre de noyaux dans une section transversale	Diamètre du canal (μ)	Hauteur de l'épithélium (μ)	Diamètre de la lumière (μ)	Nombre de noyaux dans une section transversale
863	42-45	14-16	13-16	29-36	44-47	15-17	10-11	24-30
850	64-100	16-20	25-50	65-85	60-72	17-24	24-34	50-65
852	45-70	17-21	12-20	50-56	53-78	16-21	15-22	56-64
853	61-72	17-21	15-20	50-70	61-67	16-21	20-22	47-51

Glandes annexes.

Elles ne présentent pas de particularités notables, sinon une hypertrophie extrêmement considérable chez tous les animaux provenant de mères ayant reçu 25 mgr. de propionate de testostérone ; les vésicules séminales, les glandes coagulantes sont allongées, épaissies, les bourgeons prostatiques sont ramifiés. Les glandes de Cowper ont subi une hypertrophie également très accentuée.

Urètre.

Le canal urogénital est indivis et conserve un type mâle exclusif ; il est dilaté et dans son parcours moyen son épithélium bourgeonne une couronne de glandes urétrales très allongées. Dans les assises de l'épithélium, surtout au niveau de l'urètre prostatique le glycogène est extrêmement abondant (voir RAYNAUD A. 1941).

Tubercule génital.

Semblable à celui des mâles normaux chez la plupart des individus, il présente cependant une hypertrophie très accentuée chez les animaux provenant de mères ayant reçu des doses élevées d'hormone (17 à 25 mgr.) ; le cercle décrit par le repli balano-préputial est très large ; dans la partie centrale des ébauches squelettogènes du tubercule, on peut observer des travées cartilagineuses que le safran colore fortement. Ainsi l'hypertrophie du tubercule génital correspond à une accélération de croissance de la plupart de ses constituants.

Appendum.

Dans toutes les expériences que nous venons de rapporter, la substance androgène est injectée à la souris gestante et c'est par l'intermédiaire de la circulation maternelle qu'elle est véhiculée jusqu'au fœtus.

Nous avons entrepris une série d'essais consistant à injecter directement le propionate de testostérone dans le fœtus *in utero* : après laparotomie de la mère, une injection d'une faible dose d'une solution huileuse de propionate de testostérone est effectuée dans la cavité amniotique ou sous la peau du fœtus. Nous avons utilisé pour cela une aiguille en verre pyrex à extrémité très effilée, fixée sur une seringue de verre graduée en centièmes de centimètres cubes. Les diverses expériences effectuées, les doses injectées aux différentes époques de la gestation seront rapportées dans un autre travail. Nous nous contenterons d'indiquer ici que nous avons pu par ce procédé provoquer le développement plus ou moins complet des canaux de Wolff et des glandes annexes à la suite de l'introduction directe dans l'embryon (ou dans la cavité amniotique) de 0,25 à 1,5 mgr. de propionate de testostérone, au 14^e ou au 15^e jour de la gestation. Dans ce cas également il est difficile de préciser la quantité d'hormone qui a été introduite directement dans l'embryon et utilisée par cet organisme, car après injection sous-cutanée, ou même dans la cavité abdominale du fœtus, il ressort fréquemment une gouttelette huileuse que l'on aperçoit nageant dans la cavité amniotique.

Ces résultats suffisent donc à établir que c'est bien la substance androgène injectée qui est directement à l'origine de la masculinisation des embryons femelles. Les effets produits par cette injection directe étant semblables à ceux que l'on obtient en injectant l'hormone à la mère, nous ne ferons pas ici l'étude des intersexués ainsi obtenus.

Nous avons également obtenu l'intersexualité chez le rat en injectant directement le propionate de testostérone aux fœtus *in utero*. A l'heure actuelle, quatre embryons femelles injectés au 15^e jour (0,5 mgr.) ont été étudiés en coupes sériées. Ces quatre animaux possédaient des vestiges plus ou moins importants des canaux de Wolff, des bourgeons prostatiques, un urètre entièrement mâle et un tubercule génital de type pénien.

Conclusions du chapitre I de la première partie.

L'étude des effets des injections de propionate de testostérone à la souris en gestation conduit aux constatations suivantes :

A. L'injection d'une hormone androgène à la souris en gestation provoque une modification de la différenciation sexuelle des embryons de sexe femelle se traduisant par le maintien et le développement des voies génitales et glandes annexes mâles qui auraient normalement régressé et l'inversion du type sexuel de l'histogénèse de certains organes représentés dans les deux sexes par une ébauche unique (sinus urogénital, ébauche phallique). Les embryons de sexe femelle ainsi modifiés présentent une amphisexualité anatomique dans leurs voies génitales et des organes soit intersexuels, soit entièrement de type mâle. D'une façon précise cette réalisation expérimentale de l'intersexualité conduit aux constatations suivantes :

a) Dans les conditions des expériences jusqu'ici réalisées (injection de 2,5 à 5 mgr. de propionate de testostérone au 7^e ou au 8^e jour de la vie intra-utérine, injection de 12,5 mgr. au 9^e jour) l'histogénèse de l'ovaire n'a pas été influencée d'une manière nette par les injections de substance androgène ; aucune inversion profonde du type sexuel de cette glande n'a été observée, seuls des indices légers d'intersexualité peuvent être décelés à la naissance dans la morphologie de l'ovaire des femelles masculinisées. On observe en outre, une absence fréquente de formation, plus ou moins complète, de la bourse ovarienne droite et plus rarement de la gauche.

b) L'injection de propionate de testostérone à la mère en gestation ne provoque aucune stimulation du développement des canaux de Müller des embryons. Consécutivement à l'injection précoce de doses élevées on observe une inhibition plus ou moins accusée du développement du corps de l'utérus et de la fusion des deux canaux de Müller.

c) Les épидидymes, les canaux de Wolff sont présents chez la plupart des femelles dont la mère a reçu des injections de propionate de testostérone égales ou supérieures à 5 mgr. avant le 16^e jour ; leur degré de développement croît avec la dose injectée.

d) Les vésicules séminales, les glandes coagulantes, les bourgeons prostatiques, les glandes de Cowper sont présents chez les souris

femelles intersexuées nouveau-nées ; le degré de développement de ces glandes accessoires croît avec la dose injectée : tous les stades de développement ont été observés depuis l'état rudimentaire qui s'observe pour beaucoup de ces structures chez les femelles normales jusqu'à un développement identique et même supérieur à celui qui est atteint à la naissance chez le mâle normal.

e) Le cloisonnement du sinus urogénital est inhibé chez la femelle intersexuée :

— l'inhibition complète de ce mouvement d'étranglement longitudinal a pour résultat la formation d'un canal uro-génital indivis, c'est-à-dire d'un urètre entièrement de type mâle. La portion dorsale du sinus uro-génital, à potentialité vaginale ne s'individualise pas dans ce cas en cordon vaginal ; le vagin fait défaut chez toutes ces femelles fortement masculinisées.

— une inhibition incomplète de ces mouvements permet la réalisation d'un cloisonnement incomplet du sinus uro-génital : l'urètre présente à la naissance une ébauche vaginale sur sa paroi dorsale ; la topographie de cet organe est alors intermédiaire entre le type mâle et le type femelle.

f) Le sinus urétral se constitue et se développe comme chez le mâle.

g) L'ébauche des organes génitaux externes subit une histogénèse de type mâle ; l'urètre pénien se constitue et traverse le tubercule génital dans sa partie centrale. Les organes génitaux externes des souris femelles intersexuées nouveau-nées sont ainsi de type mâle ; la distance ano-génitale est comparable à celle du mâle ; l'ouverture uro-génitale primitive fait défaut.

D'une façon générale, le degré de masculinisation des fœtus femelles croît à mesure que la quantité de substance androgène injectée à la mère s'élève ; il est également fonction de la précocité des injections : des doses élevées d'hormone androgène injectées en temps opportun (avant le 16^e jour) entraînent un développement complet du tractus génital mâle ; des doses faibles injectées dans les mêmes conditions ne provoquent qu'un développement incomplet de ce tractus. Si l'injection est faite plus tardivement (après le 16^e jour) elle ne peut que faire développer les structures qui n'ont pas encore régressé et les ébauches toujours présentes ; on n'obtient alors que le développement des bourgeons prostatiques ventraux

ou latéro-ventraux, la masculinisation du sinus et des organes génitaux-externes.

Le degré de masculinisation des animaux d'une même portée est assez variable quand les doses de propionate de testostérone injectées à la mère sont comprises entre 5 et 12,5 mgr. Ces variations tiennent vraisemblablement à une distribution variable de l'hormone aux embryons dont certains reçoivent des doses insuffisantes. L'amplitude de ces variations diminue quand la dose d'hormone injectée à la mère augmente et avec les doses élevées (25 mgr.) tous les fœtus sont semblablement affectés.

B. L'injection de faibles doses de propionate de testostérone (5 à 12 mgr.) à la souris gestante est sans effet sur la différenciation sexuelle des fœtus de sexe mâle. L'injection de doses élevées (25 mgr.) entraîne un hyperdéveloppement de leurs voies génitales mâles (rete, épидидyme, canaux de Wolff), des glandes annexes et des organes génitaux externes.



CHAPITRE II

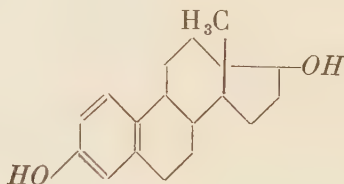
Modification de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par injection d'hormones œstrogènes à la mère en gestation.

La masculinisation des embryons de sexe femelle ayant été obtenue par l'action des substances androgènes, nous avons alors entrepris l'étude de l'action des substances œstrogènes sur la différenciation sexuelle des fœtus de sexe mâle : divers degrés d'intersexualité ont été ainsi produits qui correspondent à des modifications très accentuées de la différenciation sexuelle normale de ces fœtus et qui se traduisent par une véritable féminisation de ces organismes mâles. C'est l'étude des effets ainsi provoqués qui fait l'objet de ce chapitre.

MATÉRIEL ET CONDITIONS EXPÉRIMENTALES.

Une série de composés à propriétés œstrogènes ont été utilisés dans ces expériences : ce sont :

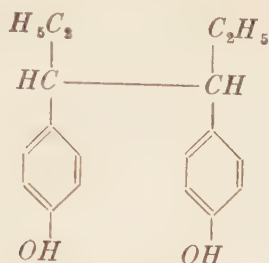
a) L'œstradiol



sous forme de dipropionate d'œstradiol $C_{24}H_{32}O_4$ (solutions à 10 et à 15 mgr. par cm^3)

b) L'équiline $C_{18}H_{20}O_2$, et l'équilenine $C_{18}H_{18}O_2$ (solution à 1 mgr. par cm^3)

c) Le dihydrostilbœstrol



(solution à 2 mgr. par cm³).

L'équiline, l'équilenine proviennent, comme l'œstrone, de l'urine de jument grvide dont elles sont extraites au moyen des réactifs du groupe carbonyle préparés par MM^{rs} GIRARD, SANDULESCO et FRIDENSON. L'œstradiol est obtenu par réduction de la fonction cétonique de l'œstrone. Nous devons également le dihydrostilbœstrol utilisé, à la maison Roussel (Laboratoire du Dr A. Girard).

Avec ces quatre corps nous avons obtenu des effets sensiblement analogues, mais d'intensité variable. Nous bornerons notre étude dans ce chapitre aux effets produits par le dipropionate d'œstradiol et le dihydrostilbœstrol. Les souris utilisées dans nos expériences proviennent des lignées sélectionnées de M^{me} DOBROVOLSKAIA et également de souches non sélectionnées, de divers élevages.

Les injections des solutions huileuses des substances utilisées sont faites par voie sous-cutanée aux souris à divers stades de la gestation. Les diverses conditions des expériences (âge des embryons, doses injectées) sont résumées dans le tableau n° IV.

I. — Injections de dipropionate d'œstradiol à la souris en gestation.

Les diverses conditions expérimentales (âge des animaux au moment des injections, doses injectées, nombre de portées obtenues) sont indiquées dans le tableau n° IV. Nous étudierons successivement l'effet des injections sur l'évolution de la gestation et l'appareil génital des fœtus.

1. Effet des injections de dipropionate d'œstradiol sur l'évolution de la gestation.

TABLEAU N° IV

Injection de dipropionate d'œstradiol à la souris en gestation.

N° de la portée et lignée origine	Age des embryons au moment				Dose totale injectée (mgr.)	Nombre, sexe et état des embryons	Poids des embryons (mgr.)	N° des embryons	N° du prélèvement de la mère
	de la 1 ^{re} injection	de la 2 ^e injection	de la 3 ^e injection	du sacrifice					
1 (n. s.)	8 jours avant la parturition			nouv.-nés	2,5	(1 ♂ mort 1 ♀ vivante 1 ♀ morte)	900 920 ?	387	
2 (non sélectionnée)	id.			embryons à terme	5	(1 ♂ vivant 1 ♂ mort 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante)	897 879 904 880 1001 1040	545 546 547 548 549 550	544
3 (n. s.)	5 jours avant la parturition			embryons à terme	2,5	(1 ♂ vivant 1 ♂ mort 1 ♀ macérée)	1180 1070 970	396	
D. O ₁ (XXX)	6 j. 7 h.			19 j. 12 h.	0,375	cornes utérines vides			
D. O ₂ (XXX)	id.			id.	id.	id.			
D. O ₃ (XXX)	id.			id.	id.	id.			
D. O ₄ (XXX)	id.			id.	0,75	id.			
D. O ₅ (n. s.)	id.			id.	id.	id.			

(XLI)	D. O ₈ (n. s.)	8 j. 16 h.	11 j. 16 h.	15 j. 12 h.	3,375	masses nécrosées en résorption dans les cornes utérines	774
	D. O ₉ (n. s.)	id.	id.	id.	id.	id.	775
	D. O ₁₀ (n. s.)	8 j. 17 h.	16 j. 12 h.	2	2	masses nécrotiques dans les cornes utérines	756
	D. O ₁₁ (n. s.)	10 j. 16 h.	13 j. 14 h.	17 j. 11 h.	4,75	8 fœtus autolysés	772 non prélevé
	D. O ₁₂ (n. s.)	11 j. 9 h.	15 j. 16 h.	20 j. 15 h.	5	7 fœtus macérés	412
	D. O ₁₃ (XXX)	11 j. 11 h.	16 j. 15 h.	16 j. 16 h.	3,75	embryons lysés	non pesés non prélevés
	D. O ₁₄ (XXX)	id.	17 j. 8 h.	3,75	7 fœtus morts autolysés	id.	757 id.
	D. O ₁₅ (XLIV)	11 j. 13 h.	13 j. 15 h.	19 j. 6 h.	11	embryons lysés	id.
	D. O ₁₆ (n. s.)	11 j. 16 h.	20 j. 9 h.	2,5	5	1 ? autolysé 1 ? autolysé 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♂ vivant	856 498 499 500
	D. O ₁₇ (XXX)	12 j. 7 h.	14 j. 16 h.	19 j. 16 h.	5,375	1 fœtus mort 1 fœtus mort 1 fœtus mort 1 ♀ vivante 1 ♂ vivant	768 769 A 769 B 770 771
	D. O ₁₈ (n. s.)	12 j. 11 h.	16 j. 11 h.	20 j. 15 h.	7,5	5 fœtus autolysés	non pesés non prélevés
	D. O ₁₉ (n. s.)	12 j. 13 h.	18 j. 13 h.	18 j. 13 h.	18 j. 13 h.	5 fœtus autolysés 1 ♂ mort 1 ♂ mort	427 a 427 b

TABLEAU IV (suite)

N° de la portée et lignée origine	Age des embryons au moment				Dose totale (mgr.)	Nombre, sexe et état des embryons	Poids des embryons (mgr.)	N° des embryons	N. du prélèvement de la mère
	de la 1 ^{re} injection	de la 2 ^e injection	de la 3 ^e injection	du sacrifice					
D. O ₂₀ (XXX)	12 j. 15 h.	14 j. 16 h.		18 j. 6 h.	7,5	expulsion de fœtus autolyses			
D. O ₃₃ (n. s.)	12 j. 16 h.	15 j. 18 h.		19 j. 13 h.	6	{ 1 ♂ mort 1 ♀ morte 1 ♂ mort 1 ♂ vivant }	732 968 1125 1169	non prélevé id. 904 905	
D. O ₂₁ (XLIV)	13 j. 7 h.	15 j. 11 h.		19 j. 13 h.	7,5	fœtus lysés	non pesés	non prélevés	
D. O ₂₂ (XVII)	13 j. 11 h.	16 j. 6 h.		20 j. 5 h.	5	{ 1 ♀ vivante 1 ♂ mort 1 fœtus lysé 1 fœtus lysé 1 fœtus lysé 1 fœtus lysé 1 fœtus lysé }	1265 1255 1295 1150 1155 1050 780	437 438 non prélevé	436
D. O ₂₃ (XVII)	13 j. 11 h.	16 j. 6 h.	18 j. 11 h.	20 j. 6 h.	7,5	{ 1 ♂ vivant 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante }	1210 1235 1380 1480	442 441 443 440	439
D. O ₂₄ (n. s.)	13 j. 15 h.	15 j. 15 h.		21 j. 7 h.	2,5	{ 1 ♂ mort 1 ♀ morte 1 fœtus macéré 1 fœtus macéré }	1240 910 870 780	429 430	

D. O ₂₅ (n. s.)	13 j. 15 h.	19 j. 7 h. 5	foetus macérés	non pesés	
D. O ₂₆ (n. s.)	13 j. 15 h.	20 j.	7 foetus macérés	non pesés	
D. O ₂₇ (XXX)	13 j. 16 h.	20 j. 16 h. 2,5	résorption		680
D. O ₂₈ (XXXIV)	13 ^e jour	21 ^e jour	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ ? lysé} \\ 1 \text{ ? lysé} \\ 1 \text{ ? lysé} \\ 1 \text{ ? lysé} \\ 1 \text{ completem. lysé} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 806 \\ 886 \\ 881 \\ 827 \\ \text{non pesé} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 662 \text{ a} \\ 662 \text{ b} \\ 662 \text{ c} \\ 662 \text{ d} \end{array} \right.$
D. O ₂₉ (n. s.)	13 j. 14 h.	22 j. 7 h. 5	7 foetus lysés	non pesés	691 à 691 g
D. O ₃₀ (R III)	13 j. 17 h.	20 j. 7 h. 2,5	$\left. \begin{array}{l} 6 \text{ foetus} \\ \text{morts} \end{array} \right\} \begin{array}{l} 1 \text{ ?} \\ 1 \text{ ?} \\ 1 \text{ ?} \\ 1 \text{ ?} \\ 1 \text{ ?} \\ 1 \text{ ?} \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} 976 \\ 783 \\ 785 \\ 782 \\ 824 \\ 724 \end{array} \right.$	non prélevés
D. O ₃₁ (R III)	14 j. 14 h.	1,875	foetus lysés	non pesés	non prélevés
D. O ₃₂ (n. s.)	15 j. 15 h.	19 j. 7 h. 5 (nouv.-nés)	$\left. \begin{array}{l} 1 \text{ ♂ vivant} \\ 1 \text{ ♂ vivant} \\ 1 \text{ ♂ vivant} \\ 1 \text{ ♂ vivant} \\ 1 \text{ ♀ vivante} \\ 1 \text{ ♀ vivante} \\ 1 \text{ ♀ vivante} \\ 1 \text{ ♂ mort} \\ 1 \text{ ♀ morte} \end{array} \right\} 9$	$\left\{ \begin{array}{l} 850 \\ 890 \\ 760 \\ 640 \\ 740 \\ 620 \\ 930 \\ \text{non pesé} \\ \text{non pesée} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 419 \text{ a} \\ 419 \text{ b} \\ 420 \text{ a} \\ 420 \text{ b} \\ 418 \text{ a} \\ 418 \text{ b} \\ 418 \text{ c} \\ 417 \end{array} \right.$

L'étude détaillée de cette question fera l'objet d'un autre travail ; nous n'en rapportons ici que les conclusions principales. L'effet des injections sur l'évolution de la gestation est résumé dans le tableau n° IV. Sa lecture met en évidence les faits suivants :

1° L'état de gravidité a été supprimé chez toutes les souris qui ont reçu des injections de 2,5 à 5 milligrammes de dipropionate d'oestradiol avant le onzième jour de la gestation.

2° Les injections de 2,5 à 7,5 milligrammes de dipropionate d'oestradiol, effectuées à partir du onzième jour sont dans certains cas compatibles avec la prolongation de la gestation et la survie des fœtus ; mais dans de nombreux cas cependant leur effet est nocif :

a) Chez la plupart des mères injectées, sacrifiées entre le 18^e et le 21^e jour de la gestation, l'examen des cornes utérines révèle la coexistence de fœtus morts et de fœtus vivants.

b) pour une même dose d'hormone injectée, la mort des fœtus semble se produire à des stades variables de la gestation : certains animaux sont complètement macérés au moment de l'autopsie, pour d'autres la mort paraît récente. La grande variation de poids des fœtus morts (colonne 8 du tableau) témoigne également de ce fait.

c) L'expulsion des fœtus morts n'a en général pas lieu ; dans deux cas seulement (injection du 12 et 13^e jour), nous avons observé l'expulsion de fœtus autolysés au 19^e et au 20^e jour de la gestation. Dans ce deuxième cas la mort de la mère est survenue dans les 48 heures.

d) Dans de nombreux cas l'examen de la corne utérine des mères injectées montre l'existence de restes de fœtus nécrosés attachés à des placentas vivants bien fixés dans la paroi utérine. Ce fait semble indiquer une action directe de l'hormone injectée sur les embryons en développement. Dans ces cas c'est vraisemblablement l'effet toxique direct de l'hormone introduite dans la circulation embryonnaire qui détermine la mort du fœtus ; l'utérus ne semble pas y avoir contribué, ainsi qu'en témoigne la survie des placentas ; ces derniers peuvent alors être expulsés et ainsi est réalisé sous une autre forme l'expérience de pseudo-parturition de NEWTON W. H. (1935).

e) Enfin, le mécanisme de la parturition est en général également affecté. Nous avons dû sacrifier plusieurs femelles qui n'avaient pas mis bas à terme. La queue d'un fœtus est souvent introduite

dans le vagin, mais la parturition ne se produit pas. La femelle (qui est presque toujours en mauvais état), doit être sacrifiée et les embryons prélevés dans l'utérus.

L'examen histologique de l'appareil génital des mères ainsi injectées a été effectué dans la plupart des cas. Il indique que des corps jaunes sont présents dans les ovaires de toutes les femelles, que la gravidité ait été interrompue ou non. Le vagin est toujours kératinisé, les cornes utérines et l'utérus sont très développés ; le repli balano-préputial est indivis. L'étude histologique détaillée des ovaires et du tractus génital de ces femelles sera rapportée ailleurs.

Nous n'avons pas effectué d'injections avant le huitième jour de la gestation ; de nombreuses observations semblent avoir établi que chez la souris les injections plus précoces de substances œstrogènes préviennent la gravidité : PARKES A. S. et BELLERBY C. W. (1926, 1927), PARKES A. S. (1930) ont en effet constaté que les injections de 1 à 3 unités souris d'œstrine (extrait ovarien) ayant lieu le lendemain ou le surlendemain de la copulation empêchaient la gestation. Entre le 4^e et le 10^e jour de la gravidité ces doses déterminent la résorption des embryons dans la plupart des cas. Quelques portées cependant ont été obtenues quand de très faibles quantités d'hormones ont été injectées, mais aucune modification de la différenciation sexuelle des fœtus n'en est résulté. Le même effet nocif de ces substances injectées précocement a été observé par DE JONGH (1933). BURDICK H. O. et WITHNEY R. (1937, 1938) reprenant ces expériences avec une substance œstrogène pure (Progynon B) observent que des injections de 100 à 500 unités rat de ce composé, quelques heures après la copulation accélèrent le passage des ovules fertilisés à travers les trompes de Fallope. Ces œufs en voie de segmentation ne s'implantent pas, mais subissent une désintégration au contact des liquides utérins.

Ce mode d'action sur la différenciation sexuelle des fœtus par injection d'hormone œstrogène à la mère en gestation est donc soumis à des limitations de différente nature :

a) d'une part une action indirecte de l'hormone (par l'intermédiaire du système endocrinien de la mère) entraîne soit la mort de l'œuf aux premiers stades de son développement ou sa non implantation, soit des troubles de la gestation dans les stades ultérieurs ; la résorption, l'avortement peuvent résulter, soit d'une action de l'œstrine sur l'utérus (ou de la sensibilisation de cet organe au prin-

cipe oxytocique de la post-hypophyse comme le suggère PARKES), soit d'une action de l'hormone sur l'hypophyse de la mère, le corps jaune ou le placenta.

b) d'autre part une action probable directe de l'hormone sur le fœtus limite la quantité de substance susceptible d'être injectée : la concentration atteinte par l'hormone dans le sang n'est pas toxique pour la mère, mais elle l'est vraisemblablement pour le fœtus dont le poids est minime à l'époque de l'injection.

2. *Effet des injections sur la différenciation sexuelle des embryons.*

Ces effets sont très marqués à la naissance ; aussi, comme dans le cas de l'hormone mâle, les résultats des modifications de la différenciation sexuelle des embryons provoquées par ces injections seront-ils étudiés chez les nouveau-nés.

22 mâles et 20 femelles provenant de mères ayant reçu du dipropionate d'œstradiol pendant la gestation ont été sacrifiés immédiatement ou quelques heures après leur naissance. Leur appareil génital a été examiné à la loupe binoculaire puis les animaux ont été fixés et étudiés histologiquement. 14 mâles et 15 femelles ont été débités en coupes sériées à 5, à 7,5 ou 10 μ . Les résultats de cet examen histologique sont rapportés dans le tableau n° VI.

Nous étudierons d'abord l'effet des injections sur la différenciation sexuelle des embryons mâles ; les modifications observées chez les fœtus femelles seront décrites ensuite.

A) *Etude de l'appareil génital des souris mâles nouveau-nées de mères ayant reçu des injections de dipropionate d'œstradiol.*

a) *Examen macroscopique.*

Aspect extérieur : au point de vue externe les mâles les plus modifiés de ces portées sont exactement semblables aux femelles. Un des faits les plus marquants est que ces mâles possèdent comme les femelles de ces portées des mamelons bien développés alors que les nouveau-nés normaux des deux sexes sont totalement dépourvus de mamelons. Les organes génitaux externes sont semblables à ceux des femelles. La distance ano-génitale mesurée depuis le centre de l'anus à la base du tubercule génital est d'environ 1 mm comme chez les femelles alors qu'elle varie entre 2 et 2,5 mm chez les mâles

normaux. Un orifice est présent à la base du tubercule génital (ouverture uro-génitale) et il se prolonge à la face ventrale du tubercule par une fissure longitudinale médiane.

Tel est l'aspect extérieur des mâles les plus modifiés, qui possèdent donc les caractères qui sont normalement propres aux femelles. La dénomination de mâles féminisés au point de vue organes génitaux externes convient donc pour désigner de tels animaux.

Mais à côté de ces individus dont le sexe ne peut être établi qu'après examen de l'appareil génital interne, existent des mâles moins complètement modifiés ; leurs organes génitaux externes en particulier présentent des caractères véritablement intersexuels, intermédiaires entre le type mâle et le type femelle : la distance ano-génitale est plus grande que pour les femelles normales, l'ouverture uro génitale fait défaut ou est à peine marquée à la base du tubercule génital ; la face ventrale de ce dernier présente une fente plus ou moins nette.

Le développement des mamelons présente une grande variabilité parmi les animaux d'une même portée, et parmi les individus nés de mères différentes. Il est représenté dans le tableau n° V pour les différents individus étudiés. Nous avons arbitrairement considéré quatre degrés de développement progressifs du mamelon, chacun étant représenté par une, deux, trois et quatre croix respectivement. A l'absence du mamelon correspond, dans le tableau, l'absence de croix ; le développement maximum est représenté par quatre croix. Ce mode de représentation est bien entendu sujet à des erreurs d'appréciation : il est relativement aisé de classer les mamelons d'un même individu parmi les quatre groupes distingués, mais le classement est plus délicat pour les mamelons appartenant à des individus différents ; il faut alors se rapporter à un terme commun de comparaison, un individu conservé dans l'alcool. Cette représentation est cependant commode pour donner une idée globale du comportement individuel de chaque mamelon.

L'examen du tableau met en évidence les faits suivants :

1° Dans les conditions de l'expérience les mamelons se sont développés chez les nouveau-nés des deux sexes provenant des mères ainsi traitées.

2° Le développement des mamelons présente une grande variabilité parmi les individus d'une même portée et les animaux de

TABLEAU N° V

Effet sur le développement des mamelons des fœtus des injections de dipropionate d'œstradiol à la souris en gestation.

Âge des embryons au moment de la 1 ^{re} injection	Dose totale injectée à la mère	No du fœtus	Sexe du fœtus	Mamelons pectoraux						Mamelons inguinaux					
				1 ^{re} paire		2 ^e paire		3 ^e paire		1 ^{re} paire		2 ^e paire			
				droite	gauche	droite	gauche	droite	gauche	droite	gauche	droite	gauche	droite	gauche
11 j. 16 h.	2,5	498	♂+O+O O♀O♀O♀			+	+	+		+	+	+	+	+	+
		499				+	+					+	+	+	+
		500				+	+	+				+	+	+	+
		419 a							+						
		419 b													
		420 a													
11 j. 15 h.	5	420 b	♂+O+O O♀O♀O♀												
		418 a				+	+	+		+	+	+	+	+	+
		418 b				+	+	+		+	+	+	+	+	+
		418 c				+	+	+		+	+	+	+	+	+
		662 a													
		662 b													
13 ^e jour	5	662 c	♂+O+O O♀O♀O♀			+	+	+							
		662 d				+	+	+							
		691 a													
		691 b													
13 j. 14 h.	5	691 c	♂+O+O O♀O♀O♀			+	+			+	+	+	+	+	+
		691 d				+	+								
		691 e													
		691 f													
13 j. 11 h.	5	437	♂+O+O O♀O♀O♀			+	+	+		+	+	+	+	+	+
		438													
		545				+	+	+		+	+	+	+	+	+
		547				+	+	+		+	+	+	+	+	+
13 j. 11 h.	5	548	♂+O+O O♀O♀O♀			+	+	+		+	+	+	+	+	+
		549				+	+	+		+	+	+	+	+	+
		550				+	+	+		+	+	+	+	+	+
		440				+	+	+		+	+	+	+	+	+
13 j. 11 h.	7,5	441	♂+O+O O♀O♀O♀			+	+	+		+	+	+	+	+	+
		442				+	+	+		+	+	+	+	+	+
		443				+	+	+		+	+	+	+	+	+

portées différentes provenant de mères traitées dans des conditions identiques : c'est ainsi que les mâles 419 *a* et 419 *b*, par exemple, sont dépourvus de mamelons alors que ces derniers sont présents chez les six autres nouveau-nés de la même portée.

3° Chez un même individu on observe souvent une certaine dissymétrie dans le degré de développement des mamelons droits et gauches.

4° Chez un même individu les différentes paires de mamelons présentent en général un degré de développement différent :

a) C'est la deuxième paire inguinale qui est le plus fréquemment et la plus fortement développée ; quelques animaux cependant font exception à cette règle (549 et 550 par exemple) ;

b) La première paire inguinale est moins fréquemment développée que les quatre autres. (Elle est absente chez 23 individus sur 33).

c) Quand les cinq paires de mamelons sont présentes le degré de développement des mamelons va en croissant à partir de la troisième paire pectorale, dans les deux sens, cranial et caudal ; le faible développement relatif de cette troisième paire pectorale se retrouve chez beaucoup d'individus qui ne possèdent que quatre paires de mamelons.

Les constatations qui précèdent sont basées sur un nombre trop faible de cas (32 animaux) pour avoir la valeur de conclusions générales. Si ces résultats ne nous permettent pas d'établir une relation entre la dose d'hormone injectée ou la précocité de l'injection d'une part et le développement des mamelons des embryons d'autre part, nous ne pouvons cependant pas conclure à l'absence d'une telle corrélation. Une série de facteurs secondaires interviennent ici comme « causes d'erreur », provoquant des variations dont l'amplitude ne nous est pas connue, faussant les résultats ou masquant les corrélations. Nous attribuons la variabilité observée dans les résultats obtenus aux causes secondaires suivantes : *a*) absorption plus ou moins rapide de l'hormone injectée suivant les individus, *b*) concentration variable de l'hormone dans le sang de la mère au même moment de la gestation, suivant les mères, *c*) distribution différente de l'hormone aux embryons de la même portée (ainsi qu'en témoigne l'état de l'appareil génital interne), *d*) variabilité dans l'état de développement des embryons d'une même portée. Cette dernière possibilité est susceptible d'une vérification, dans quelques cas particuliers, d'après l'examen du poids des fœtus

d'une même portée. C'est ainsi que dans la sixième portée du tableau, tous les nouveau-nés possèdent les cinq paires de mamelons ; le degré de développement de ces structures est dans l'ensemble assez homogène et cette régularité exclut vraisemblablement l'intervention de la plupart des facteurs secondaires de variabilité. Il se peut alors que les variations de poids des embryons (variations qui atteignent 160 mgr. chez les nouveau-nés) aient été à la base des quelques différences observées dans le développement des mamelons. Si, en effet, on classe les cinq nouveau-nés de cette portée par ordre de poids décroissant, on obtient la succession suivante : 550, 549, 547, 545, 548 ; si on les classe d'après le degré de développement croissant des mamelons on obtient la série suivante : 550, 547, 549, 545, 548. En tenant compte du fait que le développement des mamelons est presque identique chez les individus 547 et 549 (voir tableau), on peut alors inverser le rang de ces deux animaux et l'on voit que les deux séries ainsi obtenues sont les mêmes.

Une trop grande variabilité existe dans le degré de développement des mamelons dans les autres portées pour qu'une vérification semblable puisse être faite ; ce cas particulier semble tout de même indiquer que pour une dose d'hormone donnée le développement des mamelons s'obtient d'autant plus facilement que l'embryon est plus jeune.

On n'observe que de légères différences entre le degré de développement des mamelons chez les nouveau-nés mâles et les nouveau-nés femelles. Il semble cependant que ces structures soient sensiblement moins développées chez les embryons de sexe mâle (foetus nos 442, 438, 547 par exemple). Ce fait peut être la conséquence de l'absence chez ces mâles d'une hormone femelle ou de la présence de l'hormone mâle ; il est à rapprocher de l'observation de Burrows H. qui a mis en évidence (1937) l'influence inhibitrice du propionate de testostérone sur le développement des mamelons de la souris en lactation.

Cette étude nous indique donc qu'il n'est pas possible actuellement, étant donné l'existence de ces facteurs secondaires de variation, de dégager, des résultats obtenus, les lois qui régissent le développement des mamelons sous l'influence hormonale.

Appareil génital interne : après ouverture de la cavité abdomi-

nale, le tractus génital interne apparaît tel qu'il est représenté sur la figure n° 7 :

Les glandes génitales sont en position typiquement femelle, accolées à la base des reins ou situées sur leur face latéro-externe.

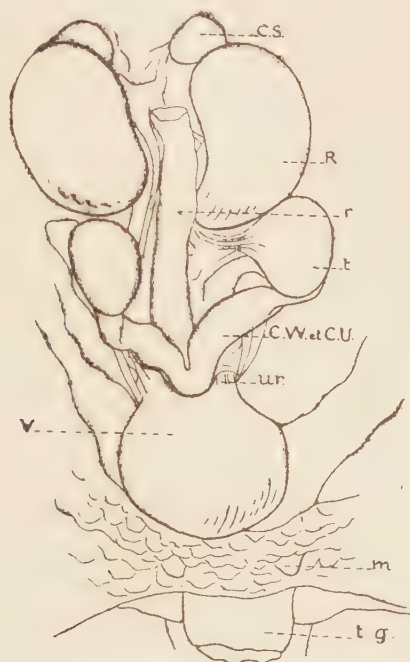


FIG. 7. — Dessin, à la chambre claire, de l'appareil génital d'une Souris mâle nouveau-née féminisée provenant d'une mère ayant reçu des injections d'hormone œstrogène (dihydrostilboestrol) pendant la gestation.

(c. s. : capsule surrénale ; C. M. et C. W. : canal de Müller (corne utérine) et canal de Wolff juxtaposés dans le même cordon mésoenchymateux ; m. : mamelon ; r. : rectum ; R. : rein ; t. : testicule ; t. g. : tubercule génital ; V. : vessie).

La forme des glandes génitales rappelle celle des testicules des mâles, mais elles sont plus petites et souvent légèrement aplaties. Chez quelques animaux on observe une descente plus ou moins marquée de la glande génitale droite, des deux gonades chez d'autres (voir tableau), mais jamais ces glandes n'occupent la position qu'ont les testicules des mâles normaux.

Sur la face interne ou latérale des gonades existent, enveloppées dans un massif mésoenchymateux, des circonvolutions de tubules correspondant à l'épididyme des mâles. A cet organe fait suite, de chaque côté, un repli du péritoine qui enveloppe les voies géni-

tales ; ces deux cordons mésenchymateux descendent à la façon des cornes utérines de la femelle normale et se fusionnent en un conduit unique qui disparaît derrière la vessie ; l'examen histologique nous montrera que ces cordons, qu'un repli péritonéal enveloppe, contiennent en réalité à la fois les canaux de Wolff et les canaux de Müller ; mais l'examen au binoculaire ne permet pas de distinguer la dualité de ces constituants. Chacun de ces replis génitaux présente à différents niveaux au cours de son trajet une certaine torsion.

Les vésicules séminales sont absentes chez les mâles les plus modifiés ; elles sont présentes chez d'autres individus sous forme de deux petites glandes arquées, plus ou moins individualisées proéminant sur la face postérieure de l'urètre.

Une reconstitution, en carton, de la partie inférieure de l'appareil génital d'une souris mâle féminisée (nouveau-né n° 547) est représentée sur les planches IV et V. Les canaux de Wolff (C. W.) ont été peints en bleu (et apparaissent en gris sur la reproduction), les canaux de Müller (C. M.) en noir, le sinus uro-génital et ses dérivés en blanc. L'aspect est totalement différent de celui d'un mâle normal à la naissance (planche VI). Un énorme corps utérin (U.) faisant suite aux cornes utérines (C. U.), est présent entre les canaux éjaculateurs ; les canaux de Wolff font défaut sur une grande partie de leur trajet moyen ; les vésicules séminales sont absentes, les glandes coagulantes (gl. c.) et les bourgeons prostatiques (b. pr.) sont réduits à des ébauches rudimentaires ; enfin, le sinus uro-génital est cloisonné longitudinalement en un urètre femelle (Ur.) et un cordon vaginal (C. Va.) (photographies A et B, planche V).

Les photographies C et D de la planche VI représentent en vue dorsale le mâle normal (C) et le mâle féminisé (D) à un même grossissement. L'examen comparé de ces deux reconstructions met en évidence l'état rudimentaire des structures mâles du mâle féminisé (canaux de Wolff, absence des vésicules séminales et des glandes coagulantes) et la forme différente de l'urètre. Il montre en outre la correspondance topographique qui existe entre l'utricule prostatique du mâle normal (avec son rudiment müllérien peint en noir, qui apparaît entre les deux canaux éjaculateurs) et les deux branches bifurquées surmontées de l'énorme corps utérin du mâle féminisé. La photographie A de la même planche représente l'appareil génital de la femelle normale. La comparaison des photo-

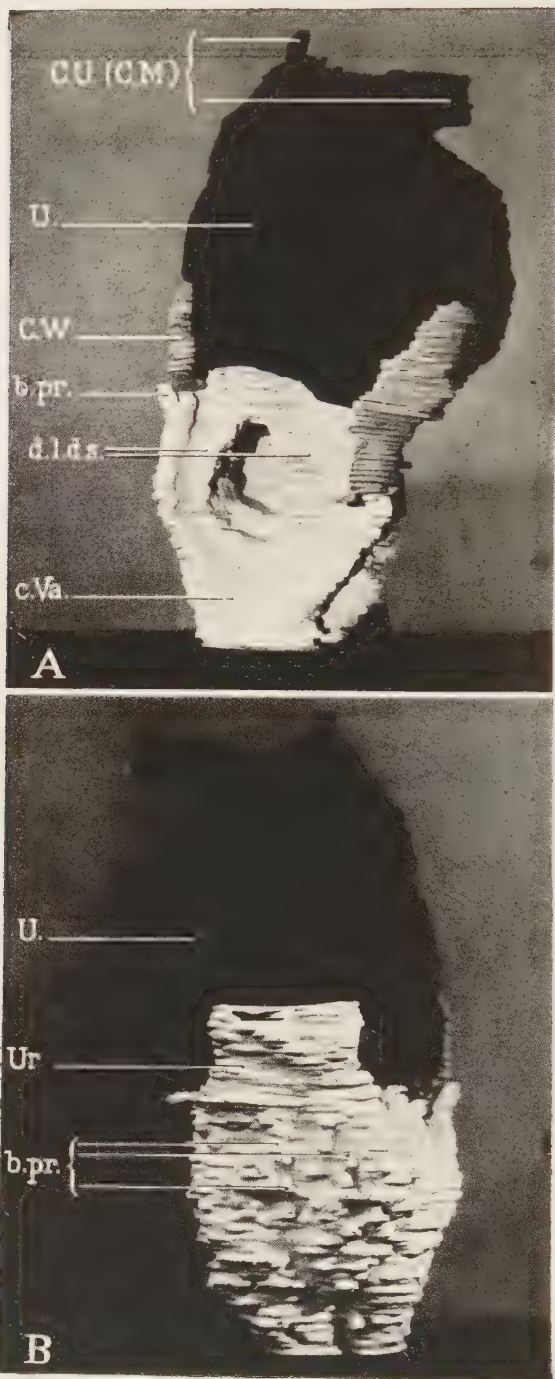


Planche IV. — Reconstruction, en carton, de la partie inférieure de l'appareil génital de la Souris mâle féminisée No 547 (fœtus à terme), en vue dorsale (A) et en vue ventrale (B). L'épithélium des canaux de Müller a été peint en noir, celui des canaux de Wolff en bleu (il apparaît en gris sur la reproduction), celui du sinus uro-génital en blanc. Seules les formations épithéliales ont été représentées. La photographie A met en évidence le développement considérable du corps de l'utérus (U.), la réduction des canaux de Wolff (C.W.) à de courts segments de leurs extrémités inférieures, l'écartement des diverticules dorso-latéraux du sinus uro-génital (d. l. d. s.) constituant les deux branches d'une large bifurcation du vagin supérieur, et le cordon vaginal dorsal (c. Va.). La photographie B met en évidence l'inhibition du développement des bourgeons prostatiques ventraux (b. pr.). Ces derniers sont réduits à de petites saillies de la paroi aussi faiblement développées que les bourgeons prostatiques femelles. (O. M. : canal de Müller ; C. U. : corne utérine ; C. W. : canal de Wolff ; U. : utérus ; Ur. : urètre). (Gr. = 60).

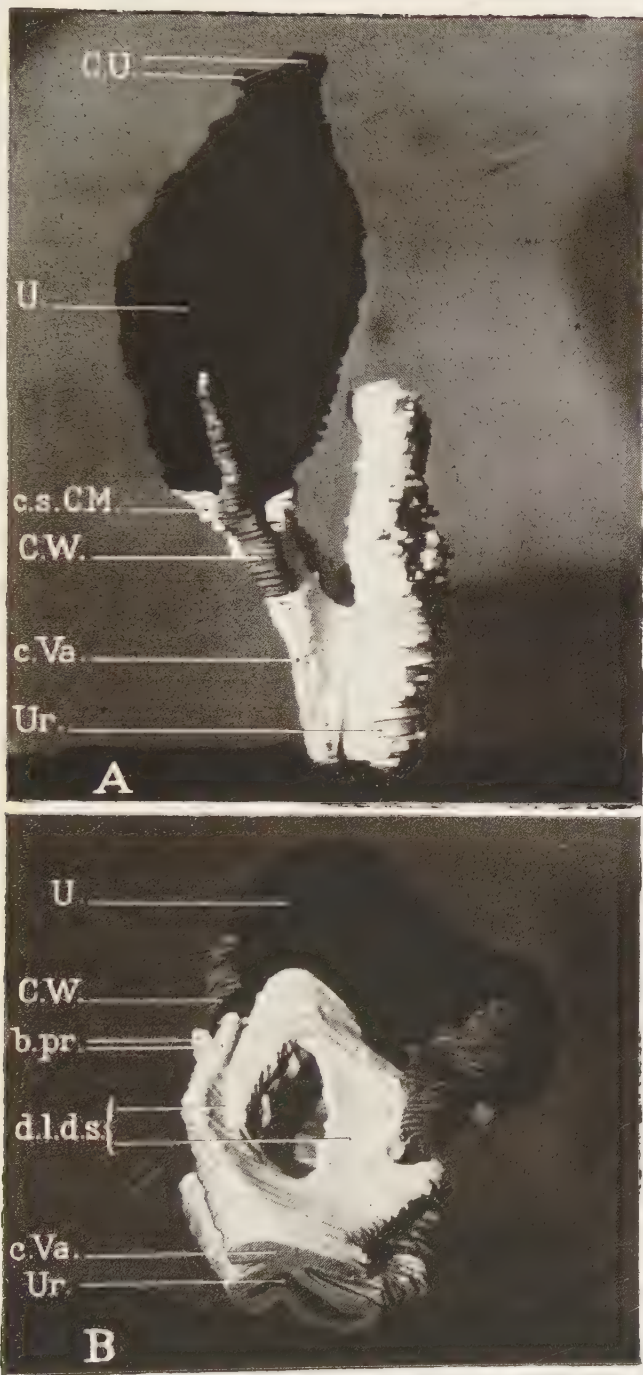


Planche V. — Photographie en vue latérale (A) et caudale (B) de la reconstruction de la Souris mâle féminisée N° 547 (foetus à terme) représentée sur la planche IV, montrant le cloisonnement longitudinal du sinus uro-génital séparant une portion antérieure (urétrale) et un cordon dorsal (cordon vaginal) (Gr. = 75). La photographie B met, en outre, en évidence le mode d'insertion, par la face latéro-interne, du canal de Wolff droit, sur le pédicule sinusaire. (Pour les lettres se reporter à la planche IV).



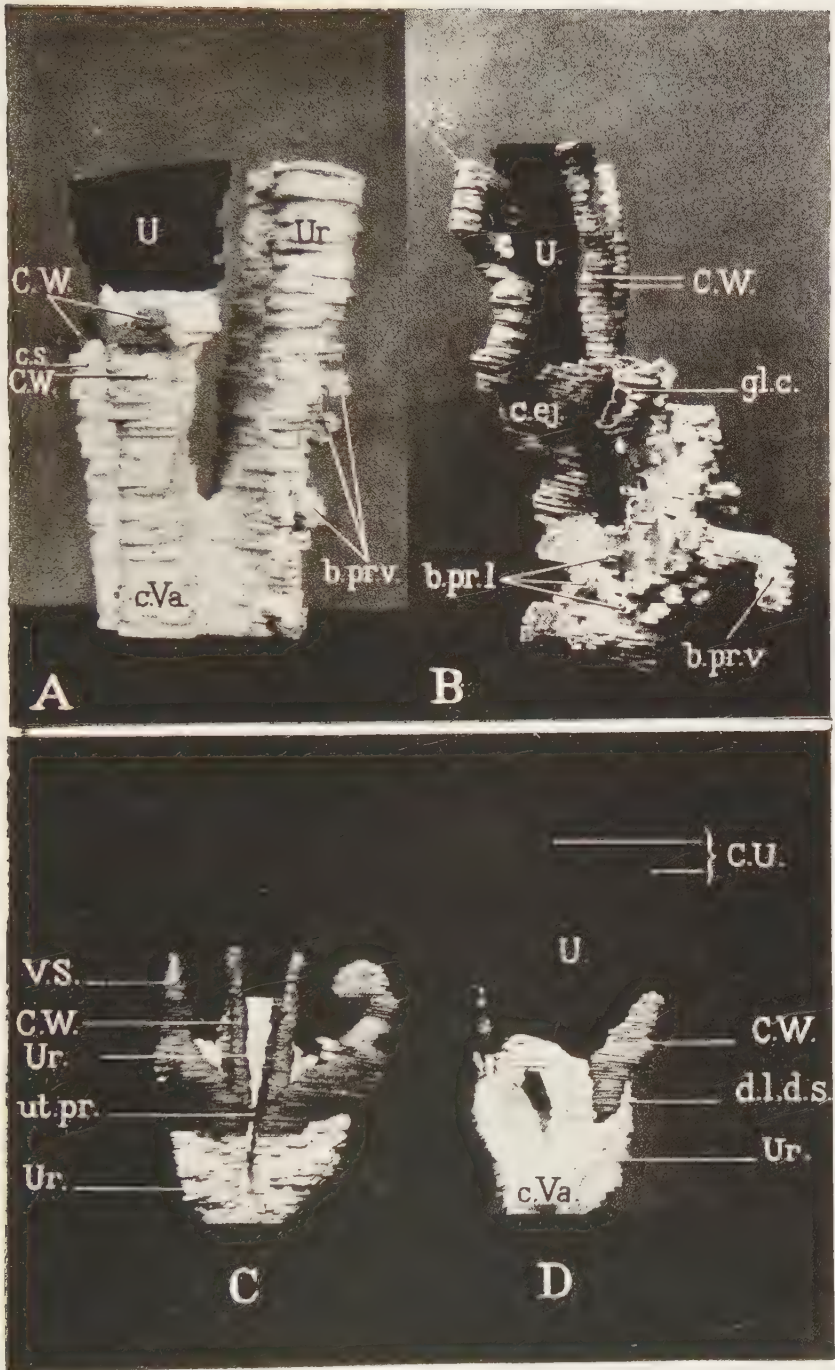


Planche VI. — Reconstruction, en carton, de la partie inférieure de l'appareil génital de Souris nouveau nées (ou de fœtus à terme) : A : femelle normale ; B : femelle masculinisée ; C : mâle normal ; D : mâle féminin. La comparaison des photographies A et D indique par quels caractères le mâle féminin se rapproche et se distingue de la femelle normale (présence du corps utérin (U.) et du cordon vaginal (c. Va.), réduction des canaux de Wolff (C. W.) d'une part, hypertrophie des branches de la bifurcation du sommet du cordon vaginal (d. l. d. s.) de l'autre. La comparaison des photographies C et D montre par quels caractères le mâle féminin se distingue du mâle normal (absence des vésicules séminales, réduction des canaux de Wolff, hypertrophie des branches de l'utricule prostatique, absence des bourgeons prostatiques, présence du cordon vaginal et du corps de l'utérus).

(b. pr. l. et b. pr. v. : bourgeons prostatiques latéraux et bourgeons prostatiques ventraux ; c. ej. : canal ejaculateur ; c. s. C. W. : cordon sinuair reliant le canal de Wolff au sinus uro-génital ; C. W. : canal de Wolff ; c. Va. : cordon vaginal ; d. l. d. s. : diverticule latéro-dorsal du sinus uro-génital ; gl. c. : glande coagulante ; V. S. : vésicule séminale ; U. : utérus ; Ur. : urètre ; ut. pr. : utricule prostatique).



graphies A et D montre à quel point l'appareil génital du mâle féminisé tend à se rapprocher de celui de la femelle normale : développement du corps utérin, cloisonnement du sinus uro-génital, atrophie des canaux de Wolff, inhibition du développement des vésicules séminales et des glandes annexes. L'hyperdéveloppement des cordons sinusaires chez le mâle féminisé laissant entre eux un passage béant permet cependant de distinguer aisément le sexe véritable des deux individus.

b) *Etude histologique.*

Une série de photographies des différentes parties de l'appareil génital de souris mâles féminisées sont représentées sur la planche VII. Leur examen confirme et précise les données de l'examen macroscopique. Les glandes génitales sont des testicules ne présentant pas de trace d'intersexualité ; la coexistence des canaux de Müller et des canaux de Wolff juxtaposés de chaque côté dans une même enveloppe mésenchymateuse caractérise les voies génitales. Le sinus uro-génital et les organes génitaux externes présentent toute une série graduée de transformations allant du type mâle au type femelle exclusif. Nous étudierons successivement chacune des parties de cet ensemble complexe qui constitue le tractus génital de ces « mâles féminisés ».

α) *Glandes génitales.*

Le tableau n° VI indique l'état des glandes génitales des différents mâles étudiés ; sa lecture montre que ces glandes sont des testicules possédant des tubes séminifères bien différenciés, quoique souvent plus minces que les tubules normaux ; dans ces canalicules on observe de nombreux gonocytes souvent en mitose.

Deux modifications importantes se présentent, par rapport aux témoins : d'une part les îlots de glande interstitielle sont moins développés que chez les mâles normaux à la naissance : les cellules interstitielles sont plus petites, leur surface déprimée, leur noyau souvent flétri ; en outre la large zone éosinophile périnucléaire qui existe dans la cellule normale est ici beaucoup plus réduite et fait même souvent défaut (photographie A, planche VII).

D'autre part, on observe fréquemment un œdème très marqué du tissu conjonctif intercanaliculaire : le mésenchyme est lâche, parsemé de lacunes éloignant les uns des autres les tubules testiculaires (photographies A et G, pl. VII).

Ces deux modifications mises à part nous n'avons pas observé de carac-

TABLEAU N° VI

Effets, sur les embryons mâles, du dipropionate d'œstradiol injecté à la souris en gestation.

Désignation de l'animal	Dose totale d'hormone injectée à la mère (mgr.)	Âge de l'embryon au moment de la 1 ^{re} injection	Etat de l'appareil génital des animaux sacrifiés aux environs de la naissance (d'après l'examen histologique des coupes sériées)									
			Glandes génitales	Epididymes	Canaux de Wolff	Canaux de Müller	Vésicules séminales	Glandes coagulantes	Prostate et glandes de Cowper	Urètre prostatique	Partie inf. de l'urètre	Organes génitaux externes
396	2,5	16 j.	Testicules (non descendus).	Présents.	Présents bien développés.	Rudiments de la partie sup. des 2 C. M.; corps utérin bien développé.	Normales.	Normales.	Normales.	Type ♂ œstrinisé avec quelques caractères ♀	Type ♂.	Type ♂
449 a	5	15 j. 15 h.	Testicules : T. gauche non descendu, T. droit légèrement descendu.	id.	id.	Nombreux rudiments des deux C. M.; corps utérin bien développé.	id.	Non individualisées.	Courtes ébauches prostatiques gl. c. présentes.	Type ♀ œstrinisé.	Urètre de type ♂.	T. g. de type intermédiaire.
449 b	id.	id.	Testicules (non descendus).	id.	Présents bilatéralement avec zone de constriction.	id.	Peu développées.	Rudimentaires.	Bourgeons prostatiques peu développés; gl. c. présentes.	Type ♂ œstrinisé avec q. q. caractères ♀.	d.	id.
420 a	id.	id.	id.	id.	id.	Trompes présentes quelques rudiments des 2 C. M.; corps utérin présent.	Très peu développées.	Non individualisées.	id.	Type ♀ œstrinisé.	Urètre ♂.	T. g. de type po ♀.
420 b	id.	id.	id.	id.	Présents bilatéralement, peu développés dans leur portion mé-	Quelques rudiments des 2 C. M.; corps utérin présent.	Peu développées.	Courtes ébauches.	Quelques ébauches de bourgeons prostatiques.	id.	Urètre ♂.	T. g. de type intermédiaire.

429	2,5	13 j. 15 h.	id.	id.	C. W. droit atro- phié sur toute sa longueur. C. W. gauche atrophié dans sa portion inférieure.	Ostium et trompes présents. C. M. droit presque complet. Nom- breux segments du C. M. gauche ; corps utérin di- laté.	Très peu dé- veloppées.	Non identi- fiées.	id	Type ♀ trinisé.	Urètre ♂. va- gin présent.	T. g. de type ♀.
438	5	13 j. 11 h.	id.	id.	C. W. droit atro- phié sur toute sa longueur. C. W. gauche dilaté dans sa portion sup. puis atro- phié.	Les 2 C. M. pres- que complets (ostium, trompes et nombreux seg- ments présents) ; corps utérin pré- sent.	Présentes ; V. S. gau- che dilatée.	Rudimentai- res.	Bourgeons prostatii- ques assez développés, gl. c. pré- sentes.	Type œstri- nisé.	Urètre ♂.	T. g. de type intermé- diaire pres- que mâle.
442	7,5	13 j. 11 h.	id.	id.	C. W. dilatés dans leur partie sup. atrophies dans leur partie mé- diane, surtout le droit.	C. M. droit com- plet. C. M. gau- che présente une très courte inter- ruption de son trajet. Corps uté- rin bien dévelop- pé.	Très peu dé- veloppées.	Rudimentai- res.	Bourgeons prostatii- ques peu dé- veloppés.	id.	Urètre ♂.	T. g. de type intermé- diaire pres- que femelle.
387	2,5	13 j. T. gauche descendu, T. droit à demi-des- cendu.	id.	id.	Présents normaux.	Rudiments du C. M. droit. corps utérin présent.	Normales.	Présentes peu déve- loppées.	id.	Type ♂ œs- trinisé avec quelques ca- ractères ♀.	id.	T. g. de type mâle.
546	5	id.	id.	id.	C. W. atrophiés dans leur trajet médian et infé- rieur.	C. M. bien déve- loppés sur la plus grande partie de leur parcours mais discontinus dans leur partie médiane ; corps utérin bien déve- loppé.	V. S. gauche rudimen- taire V. S. droite ab- sente.	id.	Bourgeons prostatii- ques rudi- mentaires.	Type ♀ œs- trinisé.	Urètre de type ♀. ébauche va- ginale pré- sente.	T. g. de type femelle.

TABLEAU N° VI (suite)

Désignation de l'animal	Dose totale d'hormone injectée à la mère (mgr)	Âge de l'embryon au moment de la 1 ^{re} injection	Etat de l'appareil génital des animaux sacrifiés aux environs de la naissance (d'après l'examen histologique des coupes sériées)									
			Glandes génitales	Epidymes	Canaux de Wolff	Canaux de Müller	Vésicules séminales	Glandes coagulantes	Prostate et glandes de Cowper	Urètre prostatique	Partie inf. de l'urètre	Organes génitaux externes
547	id.	id.	id.	id.	C. W. incomplets : dilatés dans la partie sup. puis atrophiés. Leur partie médiane fait défaut.	C. M. bien développés bilatéralement dans leur partie sup. et moy. interrompus sur une courte partie de leur trajet inf. Corps utérin très dilaté.	Absentes.	Non individualisées.	Quelques bourgeons rudimentaires venaux gl. C. présentes.	Type ♀ œstrinisé.	Urètre fœmelle, vagin présent.	id.
427 (fœtus lysé)	7,5	12 j. 13 h.	id.	id.	C. W. étroits.	Rudiments de la partie inf. des canaux de Müller.	?	?	Quelq. bourgeons prostatiques rudimentaires, gl. C. présentes.	id.	Type ♂.	Type ♂.
771	5,375	12 j. 7 h.	id.	id.	Complets, mais atrophiés dans leur trajet inférieur (C. W. droit interrompu dans sa partie inférieure).	Complets et bien développés ; corps utérin dilaté.	Absentes.	Rudimentaires.	Quelq. bourgeons prostatiques venaux rudimentaires ; gl. de Cowper présentes.	Type ♀ œstrinisé.	Ebauche vaginale rudimentaire.	Type ♂ hypospade.
500	2,5	11 j. 16 h.	id.	id.	C. W. dilatés dans leur partie sup. puis atrophiés bilatéralement, mais jamais interrompus.	C. M. bien développés dans partie sup. interrompus bilatéralement sur une courte partie de leur trajet inf. corps utérin dilaté.	A peine individualisées.	Non individualisées.	Quelques bourgeons rudimentaires venaux gl. C.	id.	Urètre ♀ bauche vaginale présente.	Type ♀.

tères d'intersexualité nets dans ces gonades. Cependant quelques aspects morphologiques particuliers ont été observés dans certains testicules.

C'est ainsi que sur une aire limitée de la surface latéro-interne du testicule gauche du mâle n° 771 existe un amas de cellules épithélioïdes formant un véritable noyau épithélial qui peut être assimilé à un cortex rudimentaire. Une représentation d'une section histologique effectuée à ce niveau est donnée sur la figure n° 8 : on distingue une dizaine de noyaux

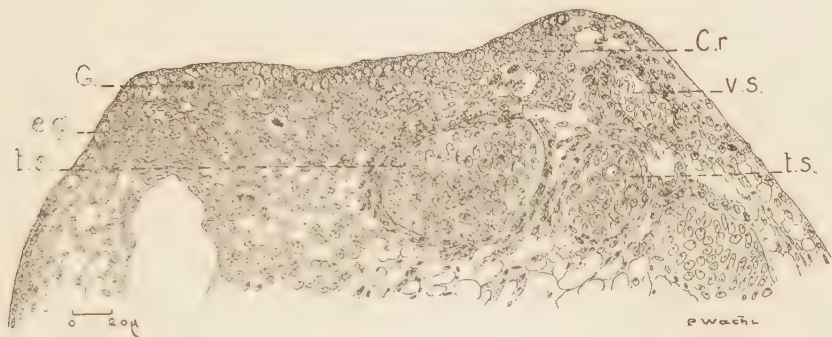


FIG. 8. — Section histologique intéressant la paroi latéro-interne du testicule d'un embryon de Souris mâle féminisé âgé de 19 jours 16 h. : un amas de cellules épithélioïdes, équivalant à un cortex rudimentaire (C. r.) recouvre les tubules testiculaires (t. s.). Dans son épaisseur on distingue des cellules en mitose et une cellule plus volumineuse représentant vraisemblablement un gonocyte (G.).

(e. g. : épithélium de la gonade ; V. S. : vaisseau sanguin).

superposés dans l'épaisseur de cette assise épithéliale (C. r.) ; les limites cellulaires sont peu distinctes ; on observe quelques mitoses ; parmi ces éléments on aperçoit sur cette section une cellule plus volumineuse, à noyau globuleux plongé dans un cytoplasme pâle ; il est vraisemblable qu'il s'agit là d'un gonocyte (G.).

Un amas épithélioïde, mais moins important a été également observé sur la face latéro-interne du testicule droit des mâles n°s 419 a et 546.

On peut considérer que, dans ces différents cas, ces testicules présentent une trace d'intersexualité extrêmement légère se traduisant par la présence d'une couche corticale ovarienne rudimentaire et très limitée, à la surface de la glande génitale mâle ; mais le développement extrêmement faible de cette couche corticale ne nous permet pas de décider s'il s'agit simplement de vestiges de la prolifération de l'épithélium germinatif, qui se produit normalement à un certain stade de la vie embryonnaire chez tous les mâles, ou s'il s'agit d'une activation faible, mais provoquée expérimentalement, de l'épithélium germinatif ; nous n'avons pas rencontré de rudiment cortical à la surface des testicules des différents mâles nouveau-nés normaux que nous avons examinés ; mais comme le nombre des témoins étudiés est limité (17 animaux) il se peut que de tels rudiments existent cependant dans quelques cas, comme ils existent sporadiquement à la surface du testicule des mâles dans différentes classes de Vertébrés (oiseaux et reptiles en particulier).

Il faut noter en outre que la position des vestiges que nous avons obser-

vés est toujours strictement localisée à la face latéro-interne du testicule, c'est-à-dire précisément dans la région où persiste le plus longuement l'épithélium germinatif. Il est donc possible que ce soit précisément des lambeaux d'épithélium persistant plus longtemps que les autres qui aient pu être activés sous l'effet des injections mêmes tardives, de substances oestrogènes.

β) Voies génitales.

Nous étudierons successivement l'état des canaux de Müller et des canaux de Wolff des fœtus.

Canaux de Müller. — L'injection de dipropionate d'oestradiol à la mère en gestation détermine le développement des canaux de Müller des embryons mâles. Mais, tandis que les canaux de Wolff développés chez les femelles masculinisées présentaient une grande homogénéité dans l'ensemble, et étaient en général identiques à ceux des mâles normaux, il en est tout autrement ici pour les canaux de Müller : ces canaux, chez les souris mâles féminisées, présentent un degré de développement très variable d'un animal à l'autre et chez un même animal. Tantôt le canal de Müller est complet, tantôt il n'en persiste que des tronçons ; son épithélium est quelquefois tellement atrophié qu'il est difficile à mettre en évidence ; dans des portions voisines du canal, le développement de la paroi épithéliale peut dépasser au contraire celui qui est atteint chez la femelle nouveau-née normale.

Le Tableau n° VI résume les différents stades du développement de ces canaux ; il a été établi d'après l'examen histologique des coupes sériées des nouveau-nés mâles.

Nous étudierons successivement les variations présentées par ces canaux d'un animal à l'autre, puis celles qui existent dans la structure de leurs différentes parties chez un même animal :

a) Degré de développement comparé des canaux de Müller chez les différents animaux.

Les 14 mâles intersexués dont l'appareil génital a été étudié histologiquement en coupes sériées, diffèrent par l'importance relative de la longueur des canaux de Müller qu'ils possèdent et par la structure de ces canaux.

On peut prendre comme type du degré maximum de développement des canaux de Müller observé, l'animal n° 442 : ces canaux peuvent être considérés comme complets et bien développés (le canal de Müller gauche ne présentant qu'une interruption de quelques microns dans la partie inférieure de son trajet). Les différentes parties qui existent chez la

femelle normale nouveau-née sont reconnaissables : ostium, trompe, corne utérine et utérus. L'ostium de la trompe s'ouvre au voisinage de la paroi du testicule contre sa face latéro-externe ; l'épithélium coelomique qui enveloppe le massif mésenchymateux contenant l'épididyme présente à ce niveau une modification de sa structure : ses cellules deviennent progressivement plus hautes, prismatiques et leur noyau s'allonge ; l'ensemble de ces éléments serrés les uns contre les autres constitue une surface de type épithélial, invaginée en son centre pour constituer un canal qui s'enfonce dans le mésenchyme situé entre les tubules de l'épididyme. Ainsi est constitué l'ostium auquel fait suite la trompe. Ces organes ont conservé par rapport aux testicules la position qu'ils occupaient chez l'embryon mâle de 15 jours et ont simplement subi, comme les autres portions du canal de Müller, un développement plus considérable. L'épithélium du canal, formé de hautes cellules cylindriques délimite une large cavité à l'intérieur de laquelle il forme de légers festons (photographie F, pl. VII). Ces caractères histologiques permettent de reconnaître facilement cette portion du canal de Müller au milieu des tubules épididymaires auxquels il est mêlé à ce niveau. La sinuosité des trompes, qui chez la femelle nouveau-née, décrivent une courbe autour de l'ovaire, dans la capsule mésenchymateuse qui enveloppe cet organe, n'existe pas ici. Ceci est dû à la position particulière qu'occupe le massif mésenchymateux capsulaire déjeté latéralement sur le côté externe du testicule par le développement à son intérieur, des tubules de l'épididyme.

Aux trompes fait suite la portion des canaux de Müller qui correspond aux cornes utérines. Dans cette portion de leur trajet, ces canaux descendent de chaque côté de la cavité abdominale, parallèlement aux canaux de Wolff ; chacun d'eux est logé dans l'extrémité distale du repli mésenchymateux qui contient le canal déférent dans sa partie basale (photographie B et C, pl. VII). Une section à ce niveau montre (fig. n° 9) un épithélium formé de hautes cellules cylindriques, présentant de nombreuses mitoses, beaucoup plus développées que celles de la femelle nouveau-née normale ; leur hauteur moyenne est de 20 à 24 μ , celle de la femelle normale du même âge est de 16 à 18 μ . Le développement des cellules du canal de Müller de ces souris mâles intersexuées a donc été stimulé et a dépassé le stade réalisé normalement à la naissance. Nous verrons qu'il en est de même chez les femelles des mêmes portées.

Plus bas les replis mésenchymateux latéraux se rapprochent entre la vessie et le rectum et fusionnent. Les cornes utérines restent d'abord distinctes et descendent parallèlement aux canaux de Wolff (photographies C et D, pl. VII) ; elles s'accolent ensuite et les parois latéro-internes disparaissant dans le plan de contact, il se constitue ainsi un canal unique à large lumière qui représente le corps de l'utérus.

La topographie de cette région des voies génitales est donc identique à celle que nous avons décrite chez les femelles masculinisées. L'examen histologique permet en général de décider si l'on a affaire à un mâle féminisé ou à une femelle masculinisée d'après le degré de développement de l'épithélium de ces canaux.

Les canaux de Müller des divers mâles intersexués que nous avons obtenus, présentent rarement un développement aussi complet ; ils sont cependant presque complets chez les mâles n° 438, 546, 547 et 500 ; seul un court segment de leur région inférieure fait défaut. Les autres animaux

ne possèdent en général que des tronçons plus ou moins importants de ces canaux ; mais l'examen comparatif de tous ces cas nous indique que l'ostium et une partie de la trompe d'une part, la partie inférieure de l'utérus d'autre part, sont présents chez tous les mâles intersexués que nous avons



FIG. 9. — Section transversale du cordon mésenchymateux, contenant le canal de Wolff (C. W.) dans sa partie interne et le canal de Müller (C. M.) dans sa partie distale, chez l'embryon de Souris N° 442, âgé de 20 jours 6 h., provenant d'une mère ayant reçu 7,5 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation.

(V. S. : vaisseau sanguin).

obtenus avec les doses d'hormone utilisées. La partie moyenne des canaux comprise entre ces deux régions, est représentée au contraire d'une façon très variable d'un individu à l'autre (voir tableau n° VI).

La structure histologique des canaux de Müller varie également d'un individu à l'autre : en particulier la hauteur de leurs cellules épithéliales

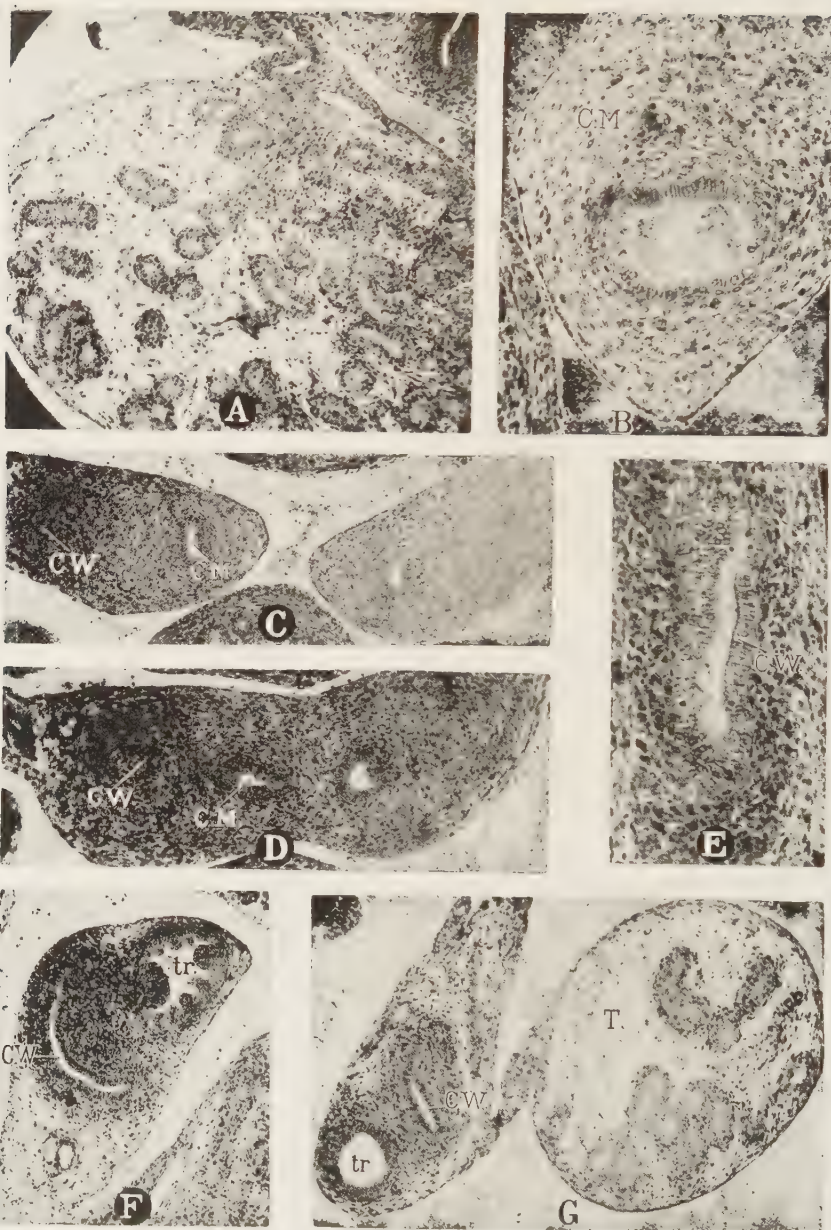


Planche VII. — A-D et F-G : microphotographies de sections histologiques à divers niveaux de l'appareil génital de l'embryon mâle de Souris N° 442, provenant d'une mère ayant reçu 7,5 mgr. de dipropionate d'oestradiol pendant la gestation.

A : section médiane du testicule montrant l'œdème du tissu conjonctif intertubulaire et la réduction de taille des tubules séminifères. (Gr. = 70).

B : Section transversale du canal de Müller (C. M.) de cette souris mâle (Gr. = 172).

C et D : deux sections histologiques des replis génitaux mettant en évidence l'atrophie très accentuée des canaux de Wolff (C. W.) et le développement des canaux de Müller (C. M.) (Gr. = 70).

F et G : coupes intéressant le segment supérieur du canal de Wolff (C. W.) et la partie du canal de Müller correspondant à la trompe (tr.) au voisinage du testicule (T.) (Gr. = 70).

E : section longitudinale d'un segment supérieur du canal de Wolff (C. W.) du fœtus mâle féminisé N° 500 (Gr. = 163).

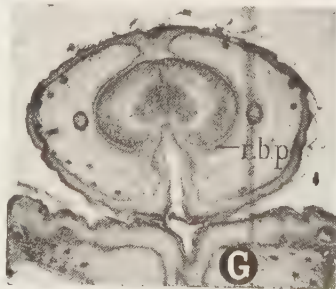
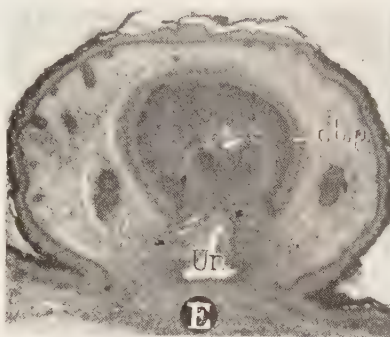
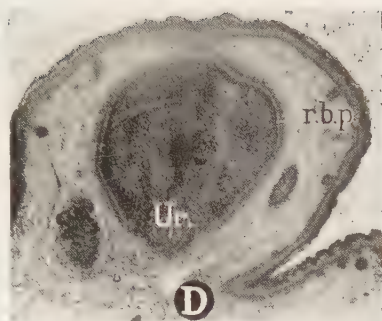
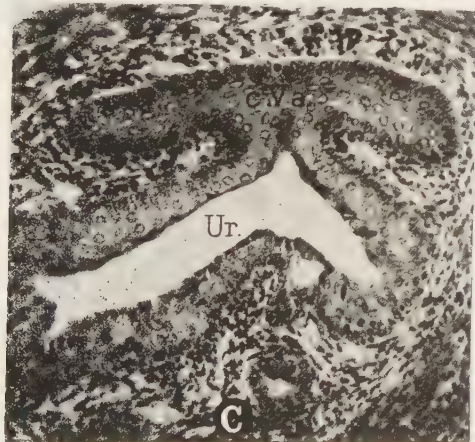
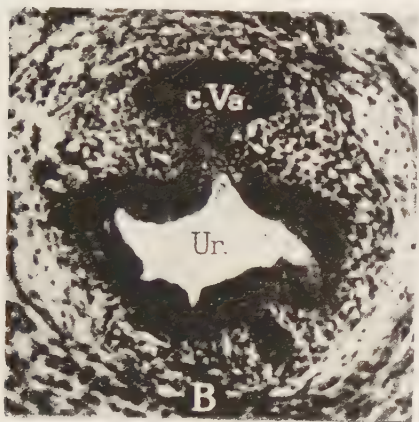


Planche VIII. — A à C : sections transversales du sinus uro-génital de fœtus (à terme) de mâles féminisés de Souris montrant le développement plus ou moins grand du cordon vaginal (c. Va.) qui a pris naissance par cloisonnement du sinus uro-génital.

A : mâle No 500, B : mâle No 429, C : mâle No 547 (Gr. = 209).

D-F : sections du tubercule génital des embryons mâles féminisés (D : mâle No 442, E : mâle No 500, F : mâle No 547), montrant la position de l'ouverture uro-génitale en dehors du repli balano-préputial (Gr. = 39). La structure des organes génitaux externes de ces souris mâles féminisées est alors identique à celle du tubercule génital de la femelle normale du même âge (photographie G).

est très différente chez les divers mâles étudiés : les figures n° 9, n° 10, n° 11, donnent un exemple de cette variation : hautes et plus développées que chez la femelle normale, chez les animaux n°s 442, 500, par exemple, ces cellules sont réduites de moitié environ chez l'animal n° 429, elles sont plus basses encore ou tout à fait atrophiées chez l'animal n° 396. Tous les degrés existent entre le développement extrême et une atrophie complète, mais cette atrophie de la paroi épithéliale ne va pas de pair avec un

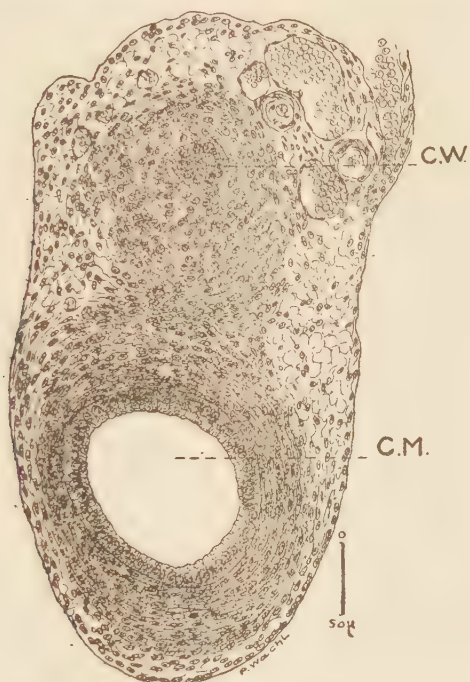


FIG. 10. — Section transversale du canal de Wolff (C. W.) et du canal de Müller (C. M.) logés dans le même repli mésenchymateux, chez l'embryon mâle féminisé de Souris, N° 429.

rétrécissement des canaux : il est extrêmement curieux d'observer chez certains animaux des canaux de Müller à large lumière et à épithélium extrêmement aplati (fig. n° 12). C'est ainsi que chez l'animal n° 419 a, dans le mésenchyme qui enveloppe les canaux de Wolff, à l'emplacement que devraient occuper les canaux de Müller, on trouve des tubes souvent dilatés, qui descendent parallèlement aux canaux de Wolff sur une certaine longueur de leur trajet, puis s'oblitérent ; ces segments cylindriques se retrouvent, plus ou moins importants, tout le long du trajet des canaux déférents. Ils sont bordés par une assise épithéliale aplatie, de hauteur variable, mais ne possédant aucun caractère d'épithélium müllérien. Les cellules et leurs noyaux sont allongés parallèlement à la paroi du tube ; en certains points ces lambeaux d'épithélium sont incomplets et ce sont alors les myoblastes qui délimitent directement la cavité du canal.

De tels cas représentent-ils simplement le maintien de portions des

canaux de Müller stimulées tardivement (au moment où leur régression était déjà avancée) ? Témoignent-ils au contraire d'une stimulation hormonale insuffisante quoique précoce ? Ces interprétations seront discutées dans la troisième partie de ce travail. Il paraît difficile de rendre compte, en faisant intervenir, soit la dose, soit la précocité de l'injection, de ces variations observées parmi les animaux d'une même portée ou parmi ceux qui proviennent de mères traitées d'une façon identique.

*b) Variations observées dans la structure du canal de Müller
chez un même individu.*

Les variations de structure que présentent les différentes parties d'un canal de Müller chez un individu donné sont souvent considérables ; elles portent à la fois sur le diamètre du canal et sur la constitution histologique de son épithélium et s'observent surtout dans la partie médiane des canaux.

D'une façon générale chez un individu donné, l'ostium et la trompe sont bien développés ainsi que l'utérus. La zone intermédiaire présente au contraire des caractères variables : chez l'animal n° 442 par exemple, alors que les portions supérieures des deux canaux sont extrêmement développées on voit, à mesure que l'on se rapproche de leurs extrémités inférieures, leur diamètre diminuer progressivement. La corne utérine gauche s'oblitére même en un certain point de son trajet et au milieu des myoblastes on n'aperçoit plus alors qu'un amas de noyaux turgescents représentant les éléments müllériens.

C'est dans cette région inférieure qu'existent fréquemment des interruptions des canaux de Müller.

En ce qui concerne sa structure histologique on retrouve souvent le long du parcours d'un canal de Müller chez un animal donné, des variations semblables à celles observées dans les canaux de Müller appartenant à des individus différents :

Chez l'animal n° 438, des segments très voisins du canal de Müller gauche ont un épithélium formé de cellules de hauteur très différente, leur taille passant de 5 μ à 20 μ .

Les figures n° 11 et n° 12 représentent deux sections à deux niveaux différents de la corne utérine gauche du mâle féminisé n° 396. Elles montrent deux types d'épithélium müllérien différents, chez le même animal ; dans la première les cellules sont cubiques légèrement moins hautes que normalement, dans la seconde l'épithélium müllérien est extrêmement aplati, atrophié et fait défaut en certains points ; la condition rappelle celle que nous avons décrite chez le mâle n° 419 a.

Dans tous ces cas où la partie moyenne des canaux est atrophiée et incomplète, l'utérus est bien développé, son épithélium normal et sa lumière souvent dilatée.

Si l'on envisage enfin le développement comparé des deux canaux de Müller chez un même individu, on remarque que d'une façon générale le canal de Müller droit est plus développé et surtout plus complet que le gauche. Mais des exceptions existent et si l'on compare tout le long de leur trajet le diamètre et la hauteur de l'épithélium du canal de Müller

droit et du canal de Müller gauche, chez certains animaux c'est souvent la condition inverse qui est réalisée.

Les variations du diamètre des canaux de Müller des souris mâles féminisées et l'atrophie de leur épithélium sont surtout fréquentes au niveau



FIG. 11. — Section transversale du repli mésenchymateux contenant le canal de Wolff (C. W.) et le canal de Müller (C. M.) chez l'embryon mâle féminisé N° 396.

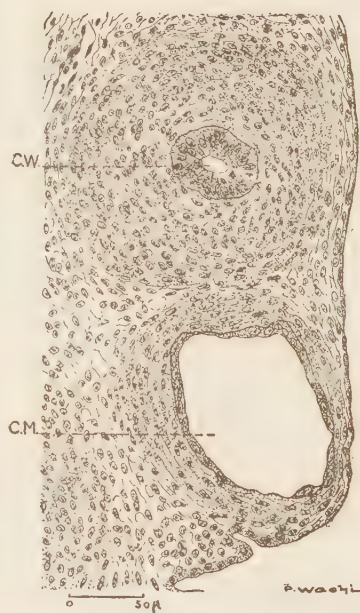


FIG. 12. — Section transversale du canal de Wolff (C. W.) et du canal de Müller (C. M.) de l'embryon mâle féminisé N° 396. Le canal de Müller possède une large lumière et un épithélium atrophie.

du changement de direction des canaux. Le trajet des voies génitales des mâles féminisés est beaucoup moins régulier que celui des femelles normales ; le cordon mésenchymateux qui renferme les deux canaux a un parcours sinueux, avec des courbures assez brusques qui ne se retrouvent

pas chez les femelles normales. Le canal de Müller qui est logé à la partie externe du cordon est ainsi soumis à des coudures brusques ; ces dernières ont peut-être joué un rôle en provoquant des inhibitions locales de son développement ou une certaine régression dans ces régions pendant la vie embryonnaire. Une stimulation hormonale incomplète par suite d'un seuil de sensibilité plus élevé à ces niveaux, peut également être responsable des variations observées. Dans la troisième partie de ce travail nous discuterons la part qu'ont pu prendre les conditions purement locales et les facteurs hormonaux dans la réalisation de ces états particuliers de développement.

Canaux de Wolff.

Un des faits les plus importants mis en évidence par ces expériences est que l'injection d'une hormone œstrogène à la femelle en gestation entraîne une modification du développement des canaux de Wolff des embryons. Alors que des injections de 5 à 17,5 mgr. de propionate de testostérone à la souris gravide n'ont aucune répercussion sur l'évolution des canaux de Müller des embryons, une seule injection de 5 mgr. de dipropionate d'œstradiol peut dans certains cas complètement altérer l'évolution des voies génitales mâles.

Cette altération se traduit par la suppression plus ou moins complète de certaines parties des canaux de Wolff, et des modifications de la structure histologique de leur épithélium.

Nous examinerons successivement l'épididyme et le canal déférent :

a) L'étude des glandes génitales de ces animaux nous a montré que les connexions uro-génitales étaient normales. Les tubes séminifères sont mis en communication par l'intermédiaire des tubes du reste, avec les tubules mésonéphriques antérieurs. Ces derniers sont bien développés et remontent en se pelotonnant au-dessus du pôle supérieur du testicule où ils forment de nombreuses circonvolutions à l'intérieur du massif mésenchymateux qui les enveloppe. Ces tubules s'étendent ensuite sur le côté latéro-externe du testicule, puis se dirigent vers le bas et le canal de Wolff fait suite à leurs dernières circonvolutions.

L'épididyme de ces mâles intersexués occupe donc à peu près la même position que celle des mâles normaux, bien que son trajet soit un peu moins sinueux. Mis à part une dilatation de quelques tubules, sa structure ne présente pas de particularités.

b) Le tableau n° VI (6^e colonne) indique l'état des canaux de Wolff des différents mâles intersexués étudiés :

Chez la plupart des animaux, la continuité des canaux déférents n'est pas altérée, cependant nous avons observé quelques cas (mâle n° 547 par exemple) où les canaux de Wolff présentaient une interruption plus ou

moins importante (absence de toute la partie médiane chez le mâle n° 547) dans leur partie médiane ou inférieure.

Mais chez tous les animaux, les canaux de Wolff présentent des étranglements, des segments partiellement atrophiés, et une grande variation de leur diamètre, d'une région à l'autre du canal :

Une dilatation de la portion supérieure des deux canaux de Wolff existe chez tous les mâles. La lumière du canal est large et irrégulière, et dans tous les cas l'épithélium n'est plus de type normal : tantôt dans cette paroi épithéliale une superposition irrégulière de noyaux ovoïdes donne un aspect de pseudostratification qui rappelle la structure du canal éjaculateur, tantôt l'épithélium est formé de hautes cellules cylindriques (atteignant 18 à 21 μ), à noyaux allongés et rappelle un peu l'épithélium müllérien ; (photographie E, planche VII) ; en général une sécrétion éosinophile abondante remplit à ce niveau la cavité du canal.

A ces segments dilatés font suite des portions atrophiées, de diamètre beaucoup plus étroit, mais toujours variable. La lumière du canal se réduit progressivement (fig. nos 9 et 10), la hauteur de ses cellules diminue, passant de 15-17 μ à 8-10 μ . Chez certains animaux le diamètre du canal atteint à peine 20 à 25 μ . La colorabilité des éléments s'affaiblit et dans quelques cas de réduction extrême des cellules il est très difficile de reconnaître ces vestiges du canal de Wolff au milieu des noyaux turgescents des myoblastes qui l'entourent (photographies C et D, pl. VII). Un amas de granulations éosinophiles accumulées dans une lumière étroite est souvent le seul indice de la présence d'un canal dont les cellules involuées ont perdu toutes leurs caractéristiques ; quelquefois (animal n° 547 par exemple) une portion plus large fait suite à ces segments atrophiés, mais les cellules restent toujours très basses et aplaties ; la lumière du canal, seule, est élargie par l'amas de sécrétion granuleuse éosinophile qui la distend à ce niveau, puis brusquement le canal s'oblitére.

Ainsi, tout le long des trajets des canaux de Wolff, on retrouve chez la plupart des mâles féminisés, des segments atrophiés, des étranglements locaux témoignant d'une involution du canal ou d'une inhibition de son développement.

Comme l'indique le tableau, l'atrophie frappe surtout le canal de Wolff droit ; son diamètre est en général plus étroit que celui du canal gauche, ses cellules plus basses.

C'est en général au niveau du changement de direction de ces canaux que l'on observe les premiers signes d'involution ; celle-ci a quelquefois lieu au même niveau dans les deux canaux d'un même individu ; elle coïncide en certains points avec l'atrophie du canal de Müller, mais il n'est pas rare non plus de trouver côte à côte un canal de Müller très développé et un canal de Wolff atrophié (fig. 9 et 10). La condition inverse a été également observée.

Le problème du rôle respectif joué par les conditions locales et les facteurs hormonaux dans la production de cette atrophie se pose ici comme il s'est posé pour les canaux de Müller. L'extrême développement pris, sous l'effet de l'hormone, par les couches de myoblastes et de mésenchyme environnantes, aussi bien que les cou-

dures brusques des canaux est peut-être responsables, en partie, de ces anomalies ; ces diverses possibilités seront examinées dans la troisième partie de ce travail.

Connexions entre les voies génitales et l'urètre (fig. N° 13).

Elles se réalisent suivant un type particulier, différant au point de vue topographique et histologique, de celui que nous avons décrit chez les mâles et les femelles normaux, et d'ailleurs variable suivant les individus.

Etude topographique.

Le type de connexions qui s'observe chez les mâles les plus fortement transformés est représenté sur la reconstruction de la planche V et sur la figure n° 13 : les canaux de Müller (C. M.) se terminent dans un cordon cellulaire du sinus uro-génital, large et étalé latéralement ; ce cordon se bifurque et les deux branches (c. s., C. M.) auxquelles il donne naissance sont épaissies ; elles se réunissent un peu plus bas délimitant ainsi entre elles un large orifice (c. e. i. u.) ; ces deux branches, constituées par de l'épithélium du sinus en métaplasie, ne sont autres que les cordons sinusaires qui mettaient primitivement en relation les canaux de Müller avec le sinus uro-génital ; ils ont fusionnés dans leur partie supérieure en un cordon unique mais ils restent distincts sur la plus grande partie de leur trajet moyen, jusqu'au moment où ils vont rejoindre la face dorsale de l'urètre. En d'autres termes nous assistons ici à un hyperdéveloppement de l'utricule prostatique et la partie libre qui existe entre les deux branches de cet utricule correspond exactement à l'emplacement du cordon conjonctif infra-utriculaire que nous avons décrit chez la femelle normale (planche VI). A la suite de l'hypertrophie de l'utricule, ce cordon a pris une extension considérable ; de part et d'autre des deux branches de l'utricule sur chacune de leur face latéro-externe existe un petit renflement sur lequel vient s'insinuer le canal de Wolff correspondant ; ce renflement correspond à l'extrémité des cordons qui mettaient en relation les extrémités inférieures des canaux de Wolff et le sinus ; mais ce renflement est très peu individualisé et le cordon sinusaire wolffien est, sur sa plus grande longueur, intimement soudé à la branche de

l'utricule prostatique représentant le cordon sinusaire müllérien correspondant. Comme le montre la photographie B de la recons-

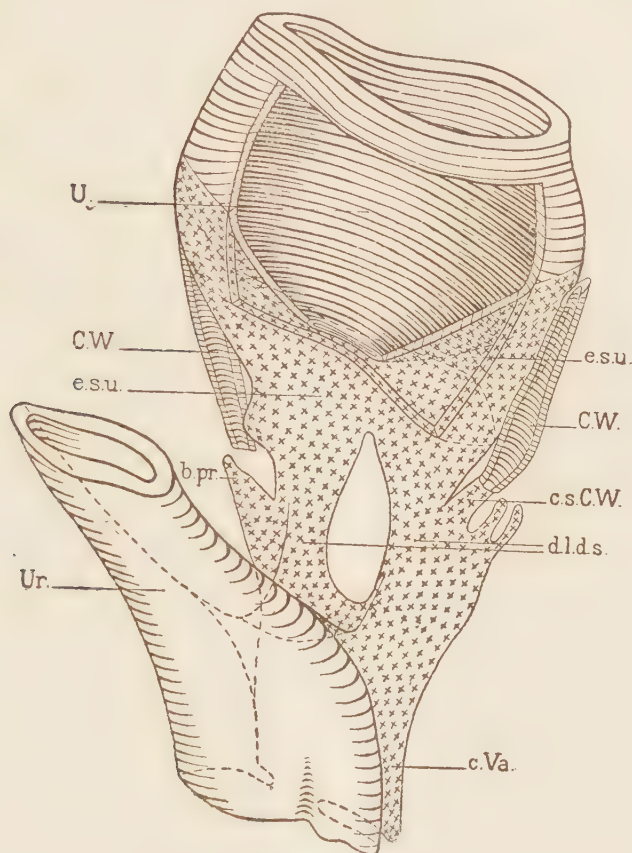


FIG. 13. — Représentation perspective, effectuée d'après la reconstruction présentée sur la planche VI, de la partie inférieure du tractus génital de l'embryon mâle de Souris, N° 547 (foetus à terme), provenant d'une mère ayant reçu 5 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation.

(c. s. C. W. : cordon épithélial du sinus uro-génital mettant en relation le canal de Wolff (C. W.) avec la paroi dorsale du sinus ; c. Va. : cordon vaginal ; d. l. d. s. : diverticules latéro-dorsaux du sinus uro-génital ; é. s. u. : épithélium du sinus uro-génital, représenté par des signes x ; U. : utérus ; Ur. : urètre).

truction (planche V) les extrémités inférieures des canaux de Wolff viennent au contact du sinus seulement sur une aire très limitée de leur paroi latéro-interne.

Etude histologique.

Relation des canaux de Müller avec l'urètre.

Cette connexion se fait d'une façon variable avec le degré de « féminisation » de l'animal. Nous la décrirons d'abord chez un animal profondément modifié (mâle n° 547 par exemple), nous examinerons ensuite les variations qui existent par rapport à ce type.

L'utérus est très dilaté dans sa partie moyenne et supérieure ; les hautes cellules cylindriques ont fait place à des éléments cubiques dont le noyau est ovoïde ou sphérique, mais la disposition régulière de cette assise épithéliale formée de une ou deux couches de cellules disparaît bientôt, et d'abord dans la paroi ventrale ; l'épithélium s'épaissit, son bord libre devient irrégulier, ses assises basales renferment de nombreux petits noyaux ovoïdes et on distingue ainsi trois ou quatre couches de noyaux orientés dans tous les sens, superposés à l'intérieur de cette paroi. Puis ces modifications se précisent et s'accroissent : on distingue dans l'assise épithéliale élargie deux constituants : d'une part les cellules superficielles, bordant directement la lumière, qui sont encore allongées et ont conservé quelques caractères müllériens, d'autre part les cellules basales sous-jacentes, à petit noyau sphérique, qui ont un type très particulier ; l'importance de ces derniers éléments s'accroît tandis que les cellules müllériennes typiques deviennent plus rares ; dans les coupes suivantes, l'épithélium müllérien a complètement disparu dans la partie centrale du massif cellulaire, mais il persiste aux deux extrémités où on le retrouve sous forme de deux tubes épithéliaux plongés au milieu des petites cellules. Chez la souris mâle intersexuée nouveau-née les extrémités des canaux de Müller sont donc distinctes et se terminent séparément dans un même massif épithélial. La topographie de cette région est donc ici assez voisine de celle que nous avons décrite chez le mâle normal ; par contre le massif épithélial dans lequel se terminent les canaux de Müller est très différent de celui que nous avons observé chez les témoins : on a ici affaire à une masse de petites cellules à noyau sphérique turgescent, à cytoplasme homogène, ne présentant aucune trace d'aire claire ; comme le montre l'examen des coupes colorées d'après la technique de Best, le glycogène fait totalement défaut dans ces cellules. Avec les techniques histologiques utilisées, les contours cellulaires sont difficiles à observer, l'ensemble de l'épithélium a un aspect syncitial, les noyaux se détachant en vésicules claires, piquetées de grains noirs de chromatine, sur un fond cytoplasmique homogène très éosinophile. On distingue quelques cellules en mitoses, les divisions se produisant surtout dans la couche basale, où les cellules sont plus rapprochées qu'ailleurs, tassées les unes contre les autres, et dont les noyaux sont plus intensément colorés par l'hémalum que ceux des cellules qui les surmontent.

Une métaplasie de l'épithélium normal formé de cellules riches en glycogène s'est donc produite dans ce massif cellulaire, consécutive à l'injection du dipropionate d'oestradiol à la mère ; mais comme nous le verrons

plus loin, cette métaplasie n'est pas l'apanage de ce cordon cellulaire et le type épithélial très particulier auquel elle a donné naissance se retrouve dans toutes les assises épithéliales qui dérivent du sinus uro-génital. Cette observation constitue donc une preuve, d'ordre physiologique, de l'origine sinuosaire de ce cordon épithélial, origine que nous avons déduite antérieurement, de considérations purement morphologiques.

Lorsque les dernières cellules des extrémités des canaux de Müller ont disparu dans le cordon épithélial qui les renferme, celui-ci s'étire davan-

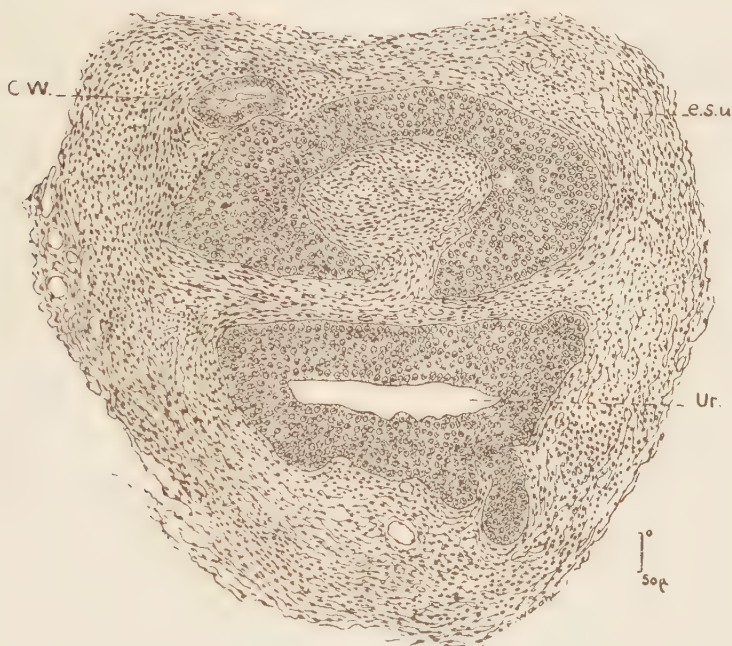


FIG. 14. — Section transversale de l'urètre de l'embryon mâle féminisé N° 500 mettant en évidence le mode de connexions entre les gonoductes et le canal uro-génital.

(C. W. : canal de Wolff ; e. s. u. : lame épithéliale incurvée, du sinus uro-génital, reliant les canaux de Wolff et de Müller à l'urètre (Ur.).

tage sur les côtés pour former une lame extrêmement mince souvent fortement incurvée (animal n° 500 par exemple, fig. n° 14) qui ne tarde pas à s'interrompre dans sa partie médiane ; une bifurcation prend ainsi naissance et ce sont deux cordons isolés formés du même épithélium en métaplasie qui vont rejoindre après un trajet assez long la face dorsale de l'urètre. Ici aussi une modification se présente par rapport au type observé chez le mâle normal : ces cordons sont épais et larges dans leur partie médiane ; éloignés l'un de l'autre dans la partie moyenne de leur trajet, ils se dirigent vers l'urètre en convergeant et se rejoignent finalement au milieu de sa paroi dorsale. En section transversale la dernière partie de leur trajet constitue donc un arc épithélial fortement incurvé,

dont le sommet de la concavité est tangent à la partie médiane de la paroi dorsale de l'urètre. Ce massif épithélial qui reçoit les extrémités des canaux de Müller puis plus bas se bifurque est l'homologue exact de l'utricule prostatique de la souris mâle nouveau-née normale. La topographie de l'utricule a donc été modifiée par l'injection hormonale (sa partie supérieure est aplatie et élargie, ses branches se sont allongées et épaissies), et en même temps ses cellules constituant ont fortement réagi par prolifération et métaplasie ; ainsi s'est constitué un organe important de morphologie et de structure histologique différentes.

En résumé les canaux de Müller de la souris mâle intersexuée nouveau-née sont mis en relation avec l'urètre par des cordons issus du sinus uro-génital ; la dualité des deux types épithéliaux est ici aussi facile à mettre en évidence ; mais si les cellules müllériennes n'ont pas semble-t-il subi de modifications sous l'action hormonale (la stimulation de croissance mise à part), les cellules dérivées du sinus uro-génital ont subi une prolifération s'accompagnant de métaplasie. Il en est résulté une modification de la topographie trouvée chez le mâle normal, un accroissement des dimensions de ces organes et un changement dans leur structure histologique.

Le type que nous avons décrit représente le degré de modification maximum observé. Plusieurs animaux ne sont pas aussi pro-



FIG. 15. — Coupe de l'urètre, au niveau de la partie basale de l'utricule prostatique de l'embryon mâle féminisé N° 442.

(b. pr. : bourgeons prostatiques ; c. ej. : canal éjaculateur ; e. s. u. : épithélium du sinus uro-génital constituant le pont épithélial incurvé qui représente la partie inférieure de l'utricule prostatique (ut. pr.) ; V. : vessie).

fondément transformés et une série d'intermédiaires relie le type normal à celui que nous venons d'étudier. Le mâle intersexué n° 442 présente un type de transformation moyenne : la figure n° 15 représente une section au niveau de l'utricule prostatique de cet animal ; la métaplasie épithéliale existe dans le cordon qui va à l' rencontre des canaux de Müller mais sa topographie est peu modifiée : l'utricule prostatique est aplati en forme de lame incurvée, et se présente en section sous forme d'un arc de cercle ; sa lumière a d'abord la forme d'une fente s'étendant à l'intérieur de la lame et se mettant en communication avec la cavité urétrale par ses deux bords latéraux en même temps qu'elle s'oblitére dans sa partie centrale ; une courte bifurcation est ainsi créée. La coupe représentée sur la figure n° 15 montre qu'ici cependant les deux branches de l'utricule rejoignent l'urètre en divergeant et se fusionnent à ses bords latéro-dorsaux comme chez les mâles normaux. Nous verrons que ceci est à mettre en rapport avec une absence de cloisonnement ou un cloisonnement à peine ébauché du sinus urogénital.

Relation des canaux de Wolff avec l'urètre.

Les extrémités inférieures des canaux de Wolff sont mises en communication avec l'urètre, comme chez les mâles normaux, par l'intermédiaire d'un cordon épithélial issu du sinus génital. Cependant quelques modifications du type normal existent ici dans la façon dont sont réalisées ces connexions.

a) Chez la plupart des animaux le canal éjaculateur entre en contact avec le cordon cellulaire du sinus, uniquement sur une courte région de sa paroi ventrale, en un point situé un peu au-dessus de son extrémité inférieure. Les parois dorsale et latérale du canal ne viennent pas au contact de l'épithélium du cordon ; il en résulte que la plus grande partie du canal éjaculateur reste bien distincte de la masse épithéliale venue à sa rencontre et qu'au-dessous du point d'accolement, on retrouve le canal éjaculateur bien individualisé pendant une trentaine de μ environ, jusqu'au point où il se termine en s'oblitérant, quelques microns plus bas. Chez quelques animaux (mâle n° 547 par exemple), deux lames de tissu conjonctif s'interposent entre les deux épithéliums venus au contact et ce n'est que par un lambeau cellulaire très étroit que se fait la connexion.

b) Chez les témoins, le diamètre du cordon du sinus était sensiblement égal à celui du canal de Wolff et les axes de ces deux formations cylindriques étaient en général confondus ; ici au contraire, la direction du cordon sinusaire est souvent perpendiculaire à celle du canal éjaculateur ou du moins très oblique par rapport à elle.

Une modification de l'histogénèse de cette région, consécutive à l'injection, s'est donc produite et a donné naissance à des relations topographiques anormales.

c) Une modification histologique accompagne ces changements topographiques : l'épithélium à cellules claires, riches en glycogène, qui constitue ces cordons chez le mâle normal a fait place ici à une masse épithéliale ayant subi une métaplasie : les cellules ne renferment plus de glycogène, les noyaux sont sphériques, le cytoplasme est homogène et cette métaplasie s'accompagne d'une multiplication cellulaire. Nous retrouvons donc dans ces cordons la même métaplasie que nous avons décrite dans le massif cellulaire dans lequel se terminaient les canaux de Müller. Ici aussi cette transformation épithéliale témoigne de l'origine sinuaise de

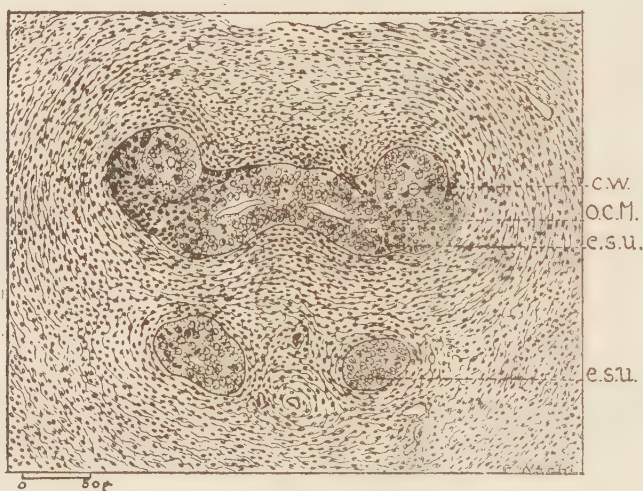


FIG. 16. — Section transversale des extrémités des gonoductes de l'embryon mâle féminisé N° 420 a. Les extrémités inférieures des canaux de Wolff (C. W.) et des canaux de Müller (O. C. M.) sont juxtaposées, mais restent distinctes, à l'intérieur d'un massif épithélial constitué par des cellules du sinus uro-génital (e. s. u.).

l'épithélium qui constitue les deux cordons allant à la rencontre des extrémités des canaux de Wolff.

Aux arguments d'ordre morphologique que nous avons donnés pour justifier une telle dérivation dans la première partie de ce travail, s'ajoute donc ici un témoignage d'ordre physiologique : la capacité de métaplasie et de prolifération de tous les dérivés du sinus, potentialité latente révélée par l'action hormonale.

La description que nous venons de donner est valable pour la plupart des animaux (75 % environ). Mais la morphologie de cette région présente dans les autres cas des variations très considérables. Nous insisterons sur quelques types particuliers : chez quelques animaux (mâles n° 420 a, 547 par exemple) le cordon épithélial en métaplasie qui provient du sinus s'étale sur les côtés dans sa partie supérieure et il englobe à la fois les extrémités des canaux de Wolff et de Müller (fig n° 16). Ces canaux sont

alors plongés dans un massif unique, et d'un examen superficiel on pourrait conclure à la fusion des canaux de Wolff et des canaux de Müller. En réalité il n'en est rien, il n'y a même pas dans la plupart des cas, juxtaposition des épithéliums müllérien et wolffien ; l'examen, au fort grossissement, des coupes sériees, montre que du massif principal qui enveloppe l'utérus, part un diverticule très court, à peine individualisé, qui va à la rencontre de l'extrémité inférieure de chaque canal éjaculateur et c'est ce diverticule qui assure la liaison entre l'ensemble des deux catégories de voies génitales. Plus bas on ne le distingue plus, et les canaux sont plongés dans la masse cellulaire en métaplasie qui constitue pour ainsi dire le ciment réunissant en un bloc unique ces voies hétérogènes. Il n'y a donc ici ni mélange ni fusion des épithéliums wolffien et müllérien, mais simplement coexistence des deux types dans un même massif épithélial ; ce dernier se bifurquera plus bas pour déboucher dans l'urètre par deux extrémités distinctes. Ce phénomène est représenté sur les dessins de cette région, de l'animal n° 420 a (figure n° 16). Ainsi dans ce type, les canaux éjaculateurs ne débouchent plus directement dans l'urètre, mais beaucoup plus haut dans le massif épithélial qui se relie à sa paroi dorsale.

Enfin, chez quelques animaux, on trouve des types intermédiaires entre ceux que nous venons de décrire : les cordons du sinus qui font suite à l'extrémité inférieure des canaux éjaculateurs vont se fusionner, après un trajet plus ou moins long, à des niveaux différents, suivant les cas, du massif épithélial principal dans lequel se termine l'utérus.

Topographie de l'urètre au niveau du point d'aboutement des voies génitales.

La topographie de cette région mérite d'être étudiée en détail car les tissus qui la composent constituent l'un des réactifs les plus sensibles à l'action hormonale : d'après le seul examen de la morphologie de l'urètre à ce niveau, on peut déduire la nature sexuelle de l'influence hormonale qui a modelé les ébauches de ces territoires.

Cette topographie varie, chez les mâles intersexués, avec le degré de leur « féminisation ».

La figure n° 15 représente une section à ce niveau chez le mâle n° 442 ; les relations entre les voies génitales et l'urètre sont sensiblement les mêmes que chez le mâle normal, les deux branches de l'utricule prostatique débouchant dans l'urètre entre les deux canaux éjaculateurs ; seul le type de l'épithélium de ces formations est modifié. Nous réserverons à ce type de l'urètre prostatique la dénomination de « type mâle cestrinisé ».

Chez les mâles plus transformés, l'aspect de l'urètre prostatique est très différent : les canaux éjaculateurs, comme nous l'avons vu, ne débouchent pas directement dans l'urètre en ce sens que le cordon

épithélial qui reçoit leurs extrémités se fusionne plus ou moins haut avec celui qui a reçu les extrémités des canaux de Müller. Un cordon unique est ainsi constitué qui, plus bas, se bifurque pour déboucher dans l'urètre par deux branches distinctes. Aussi à la place des quatre cordons épithéliaux qui chez le mâle normal fusionnent avec la paroi dorsale de l'urètre, nous n'en trouvons ici que deux : ainsi est constitué un nouveau type d'urètre prostatique. La façon dont les deux cordons se joignent à l'urètre permet de distinguer deux catégories dans ce type :

a) Chez certains individus (mâle n° 456 par exemple figure 17 B), les deux cordons descendent parallèlement et se fusionnent aux bords latéraux de la paroi dorsale de l'urètre. Nous désignerons l'urètre prostatique de tels animaux par le terme de « type mâle intermédiaire » car il constitue un stade de transition entre le type mâle œstrinisé et le type suivant.

b) Chez d'autres individus (mâles n°s 500 et 547 par exemple) les deux cordons vont, en convergeant, se fusionner au milieu de la paroi dorsale de l'urètre (fig. 17 C et D). Nous réserverons la dénomination de « type sinus œstrinisé » à ce type particulier d'urètre prostatique qui n'est, ni celui du mâle, ni celui de la femelle, mais le type commun suivant lequel est modelé, dans l'embryon des deux sexes, l'ébauche du sinus uro-génital, sous une forte action œstrogène. Dans ce type, l'orientation des cordons est due, comme le montre l'examen des coupes sériées, au rapprochement de deux lames de mésenchyme qui pénètrent de chaque côté, dans la paroi dorsale de l'urètre (fig. n° 17 C et D). Ce rapprochement des parois dorsales de l'urètre représente à ce niveau le début du mouvement qui aboutit plus bas au cloisonnement du sinus uro génital ; immédiatement au-dessous du point où se sont abouchés les deux cordons, et en continuité avec leur épithélium, on trouve en effet, isolée en portion vaginale, la paroi dorsale du sinus. La convergence des deux cordons épithéliaux est donc une conséquence du cloisonnement du sinus. (Comme vérification de cette déduction, on constate que chez tous les animaux chez lesquels ces deux cordons divergent ou sont restés parallèles, le sinus n'est pas cloisonné ou ne présente qu'une ébauche insignifiante de cloisonnement). Le changement de direction de ces cordons pouvait être, *a priori*, envisagé en tenant compte du fait que ces structures représentent simplement des évaginations de la paroi dorsale du sinus.

La figure n° 17 représente quatre dessins à la chambre claire, des types principaux d'urètre prostatique que nous venons de distinguer : le type mâle œstrinisé en A, le type mâle intermédiaire en B, et deux aspects légèrement différents du type « sinus œstrinisé » en C.

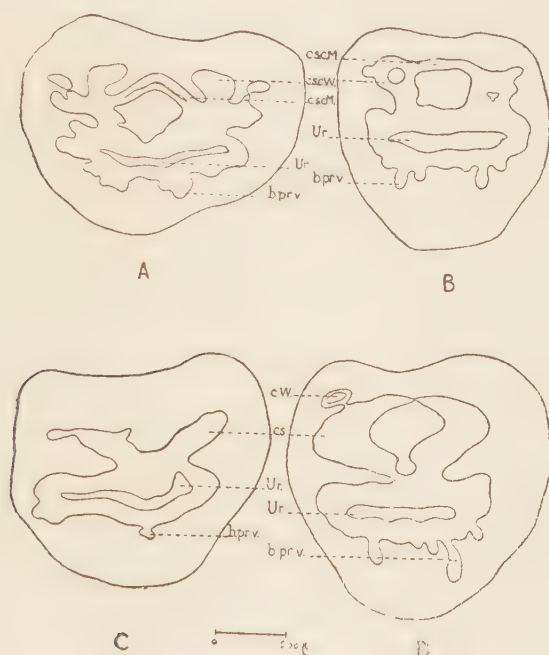


FIG. 17. — Dessins, à la chambre claire, des sections transversales de l'urètre prostatique de diverses souris mâles féminisées : A : ♂ N° 442, B : ♂ N° 546, C : ♂ N° 547, D : ♂ mâle N° 500. Les canaux de Wolff (C. W.) et de Müller (C. M.) sont mis en relation avec l'urètre (Ur.) par une lame incurvée de tissu épithélial provenant du sinus urogénital, représentant les cordons sinusaires (c. s.).

(b. pr. v. : bourgeons prostatiques ventraux).

Conformément à cette distinction, que nous venons de faire, et à la classification que nous avons adoptée, le type de l'urètre prostatique est indiqué, pour chaque mâle étudié, dans la douzième colonne du tableau. Cette étude nous conduit à constater que, avec les doses utilisées, l'injection d'hormone œstrogène à la mère en gestation n'a pas permis d'obtenir chez les embryons mâles le type d'urètre que l'on trouve, au niveau de l'abouchement des voies génitales chez les femelles normales à la naissance. Par contre l'urètre de type « sinus œstrinisé » trouvé à ce niveau chez quelques mâles

profondément transformés est très semblable au type que nous décrivons chez les femelles des mêmes portées.

Dans les lignes qui précèdent, nous avons étudié seulement la topographie de l'urètre prostatique. Au point de vue histologique, nous n'aurons qu'à répéter ici ce qui a été dit plus haut pour les cordons du sinus : les assises basales de l'urètre, riches en glycogène, ont été remplacées par un épithélium en métaplasie dont les cellules sont totalement dépourvues de glycogène. La figure n° 18 représente cette transformation, dans la paroi dorsale de l'urètre, entre l'abouchement des canaux éjaculateurs chez un embryon de 19 jours.

Destinée du sinus uro-génital : Etude topographique et histologique de la partie moyenne et inférieure de l'urètre.

Nous rappellerons que normalement le sinus uro-génital des embryons de sexe mâle reste indivis et se transforme en un simple canal uro-génital. A la naissance ce canal a une section circulaire ou légèrement ovoïde tout le long de son trajet, et il ne présente aucune trace ni ébauche de cloisonnement.

L'injection d'hormone œstrogène à la souris en gestation détermine chez les embryons mâles le cloisonnement du sinus uro-génital (photographies A, B, C de la planche VIII).

Le degré de cloisonnement réalisé est très variable : tous les stades existent entre un sinus uro-génital resté de type mâle et un sinus qui possède toutes les caractéristiques de celui des femelles.

C'est ainsi que chez certains animaux (dont la mère a reçu cependant des doses relativement fortes d'hormone œstrogène (mâle n° 442 par exemple), le sinus ne s'est pas cloisonné ; l'urètre garde une section circulaire ou ovale, c'est-à-dire le type mâle tout le long de son trajet. Chez d'autres on trouve sur la paroi dorsale du sinus un début de cloisonnement ayant isolé une petite ébauche de vagin (mâle n° 429 par exemple), photographie B, planche VIII.

Enfin, chez d'autres animaux le rapprochement des parois latérales du sinus a isolé une portion dorsale qui correspond exactement au vagin des femelles. Cette portion chez les animaux mâles n°s 500, 546, 547 est aussi développée que la portion vaginale des femelles. Une section transversale du sinus de ces animaux est représentée sur la photographie C planche VIII. On voit qu'il est absolument

impossible de distinguer ce vagin des mâles intersexués du vagin des femelles de la même portée ; le modelage du sinus uro-génital des embryons mâles, sous l'effet de l'hormone œstrogène, s'est effectué d'une façon identique à celui des embryons femelles.

Alors que l'injection d'hormone mâle à la souris en gestation entraînait chez les embryons femelles l'arrêt des mouvements tissulaires qui aboutissaient au cloisonnement du sinus, l'injection d'hormone œstrogène a l'effet inverse chez les embryons mâles. *Les mouvements morphogénétiques qui donnent naissance au vagin par cloisonnement du sinus uro-génital peuvent donc être provoqués par une action hormonale.*

Comme chez les femelles normales, le cloisonnement du sinus des mâles intersexués va en progressant vers le bas ; il est plus accentué dans la région supérieure où l'ébauche vaginale qui s'est isolée est très développée.

La délimitation de l'étendue du cloisonnement, dans la partie supérieure du sinus, n'est pas claire. Au niveau où les deux cordons épithéliaux fusionnent avec la paroi dorsale de l'urètre, l'interprétation de l'aspect des sections histologiques est extrêmement délicate (dessins C et D de la figure n° 17) : l'urètre garde une section elliptique ou arrondie, mais les deux cordons du sinus s'éloignent de la région médiane de la paroi dorsale en divergeant ; une telle morphologie suggère deux possibilités : si l'on considère que la partie basale des cordons ne représente pas une partie (secondairement isolée) de la paroi dorsale, on doit admettre qu'à ce niveau le sinus ne s'est pas cloisonné et que sa division en portion vaginale et urétrale ne commence que plus bas ; si l'on considère au contraire que la base des cordons ne représente pas leur base primitive, mais est constituée par une partie de la paroi dorsale du sinus, isolée par une constriction longitudinale, on doit regarder le sinus comme cloisonné à ce niveau ; dans ce cas le plan de cloisonnement n'intéresse pas la lumière du sinus, ni la partie médiane de la paroi dorsale, il est situé tout à fait dorsalement. Seule une étude précise de l'histogenèse de cette région effectuée jour par jour chez ces mâles intersexués permettra de décider entre les deux hypothèses. Ces aspects morphologiques sont difficiles à interpréter car les deux cordons du sinus représentent des évaginations de sa paroi dorsale ; on ne peut reconnaître d'après le seul examen des coupes en quel point de leur trajet est située leur base primitive.

L'intérêt de la résolution de ce problème apparaîtra d'autant plus grand que dans beaucoup de cas la portion homologue, du sinus des femelles des mêmes portées prend le même aspect morphologique. Il est, comme on le verra, difficile à l'heure actuelle d'établir si cette région a subi dans les deux sexes une histogenèse divergente ou parallèle.

Ainsi prend naissance chez ces animaux intersexués un véritable « vagin mâle », homologue exact du vagin femelle. Une fois.

de plus la dénomination de vagin mâle, appliquée à l'utricule prostatique apparaît inappropriée. Comme le montre cette expérience, l'utricule prostatique n'est pas l'homologue du cordon vaginal de la femelle, qui s'isole par étranglement longitudinal du sinus uro-génital. Il est simplement homologue des cordons sinusaires de la femelle qui se fusionneront, dans ce sexe, pour donner une très courte région vaginale située à l'extrémité supérieure du cordon vaginal proprement dit.

Chez les animaux les plus transformés, la partie inférieure de l'urètre rappelle celle des femelles. Après avoir reçu les glandes de Cowper, ses faces latérales s'élargissent, s'étalent latéralement et l'urètre s'ouvre à la base du tubercule génital. Cet orifice représente donc l'ouverture uro-génitale et non pas un orifice vaginal puisqu'à ce niveau, le cloisonnement du sinus en vagin et urètre n'est pas effectué et que, d'autre part, la portion du vagin qui est déjà isolée dans la portion supérieure du sinus, est constituée par un cordon cellulaire plein, ne présentant aucune trace de lumière.

Ce cloisonnement n'est pas la seule modification qui ait affecté le sinus uro-génital des embryons mâles. Une transformation extrêmement importante s'est produite dans sa paroi épithéliale. Nous avons, pour la première fois, décrit cette réaction en mai 1939; notre observation a été ensuite confirmée par d'autres auteurs travaillant avec d'autres animaux, et en particulier par BURNS R. K. (1940) chez l'embryon d'Opossum.

Nous avons décrit dans la première partie de ce travail la structure histologique de la paroi épithéliale du sinus uro-génital des embryons des deux sexes : on distingue dans cette paroi deux constituants morphologiquement différents : d'une part, les assises cellulaires basales formées de cellules extrêmement riches en glycogène et à noyau polygonal, d'autre part, des éléments superficiels, éosinophiles, dépourvus de glycogène.

Chez les souris mâles nouveau-nées provenant de mères ayant reçu une forte dose d'hormone oestrogène pendant la gestation, les parois du sinus uro-génital sont fortement épaissies. A la place des petites cellules claires, on trouve des éléments beaucoup plus gros, à cytoplasme dense, homogène, fortement éosinophile; leur noyau est sphérique et turgescent et ces cellules sont totalement dépourvues de glycogène (fig. n° 18). Dans la couche basale de cet épithélium, les noyaux sont souvent plus serrés, plus fortement colorés par l'hémalum.

et on distingue des mitoses assez fréquentes ; une membrane basale toujours nette délimite à l'extérieur cet épithélium. A son contact on trouve des éléments du tissu conjonctif dont le noyau turgescant paraît souvent hypertrophié par rapport à celui des cellules conjonctives voisines ; mais leur colorabilité est toujours plus intense que celle des noyaux de l'épithélium dont ils sont séparés par la basale.

Les divisions cellulaires étant absentes ou très peu nombreuses

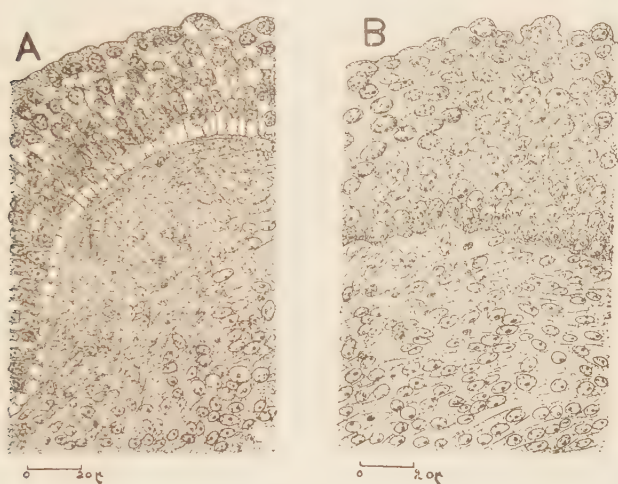


FIG. 18. — Section histologique de la paroi dorsale de l'urètre de deux embryons de Souris âgés de 19 jours : A : mâle normal ; B : mâle féminisé provenant d'une mère ayant reçu 5 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation. Les cellules épithéliales du sinus uro-génital ont subi une métaplasie et une multiplication.

chez les témoins, la prolifération, au même titre que la métaplasie, doit être considérée comme une réaction à l'injection hormonale.

Les techniques histologiques ordinaires (fixation au Zenker, au Bouin) ne mettent pas en évidence la disparition du glycogène dans ces cellules ; mais l'aire claire qui était si caractéristique des éléments du sinus chez les témoins (et représentait précisément la place qu'occupait le glycogène dissous par les réactifs) fait totalement défaut chez ces mâles intersexués. Nous avons insisté sur cette particularité dans notre note préliminaire. La disparition du glycogène a été démontrée ensuite au moyen de la technique de Best (RAYNAUD A. 1941).

Au-dessus de ces cellules en métaplasie, et bordant directement

la lumière de l'urètre, on retrouve quelques éléments dont le noyau est quelquefois polygonal, mais, la plupart du temps, ces cellules sont extrêmement aplaties, allongées et appliquées sur la surface de la paroi.

La métaplasie est extrêmement intense dans toute l'étendue du sinus uro-génital ; on la retrouve partout où nous avons mis en évidence chez le nouveau-né ces « cellules claires » riches en glycogène.

En particulier, la portion vaginale qui s'est isolée dorsalement est uniquement constituée par une masse épithéliale en métaplasie (photographie C, planche VIII) ; ceci correspond au fait, mis en évidence antérieurement, que, chez les femelles normales, l'ébauche vaginale est constituée en totalité par des cellules issues de la portion basale de la paroi dorsale du sinus urogénital, très riches en glycogène. La réaction diminue légèrement d'intensité à mesure que l'on se rapproche de l'extrémité inférieure du sinus. Il nous paraît intéressant de rappeler à ce propos la diminution progressive que nous avons décrite dans la partie distale du sinus, du nombre des cellules riches en glycogène et de leur teneur en glycogène libre.

Délimitation de l'étendue de la réaction épithéliale.

Cette métaplasie épithéliale consécutive à l'injection d'une hormone oestrogène à la souris en gestation, se retrouve dans les embryons mâles :

- a) dans les cordons allant à la rencontre des canaux de Wolff et de Müller ;
- b) dans la paroi urétrale proprement dite ;
- c) dans la portion dorsale du sinus qui s'est isolée en portion vaginale.

Nous avons montré antérieurement que tous ces organes étaient des dérivés du sinus uro-génital. L'épithélium du sinus est donc en totalité capable de réagir à un stimulus oestrogène.

La question se pose de savoir si d'autres épithéliums qui ne tirent pas leur origine du sinus uro-génital ne réagissent pas d'une façon semblable. Nous allons étudier cette possibilité en examinant quelles sont les limites supérieures de la réaction :

L'épithélium du sinus vient en effet au contact de l'épithélium wolffien et müllérien.

La limite entre l'épithélium du canal de Wolff et l'épithélium en métaplasie du sinus, est extrêmement nette ; les cellules du canal de Wolff ne sont pas modifiées à ce niveau et l'examen histologique permet d'affirmer qu'il n'y a aucun stade de transition entre les deux épithéliums. L'épithélium wolffien n'a donc pas subi sous l'action oestrogène, cette métaplasie épithéliale.

Il est au contraire extrêmement difficile d'assigner une limite supérieure à la réaction dans le cordon épithélial renfermant les extrémités inférieures des canaux de Müller :

Dans la partie supérieure de ce cordon, on retrouve des cellules mülleriennes non modifiées qui forment deux canaux épithéliaux, mais ces cellules reposent sur des éléments qui ont subi la métaplasie. A mesure que l'on remonte dans l'utérus, l'importance de ces derniers éléments diminue. Cependant il en existe encore dans la paroi ventrale, au niveau de la partie inférieure de l'utérus : nous avons décrit, à ce niveau, l'épaississement et les modifications histologiques de cette paroi. Rappelons ici que progressivement du haut vers le bas les caractères histologiques des cellules se modifient, les noyaux prennent une forme ovoïde, puis sphérique et la régularité de leur alignement disparaît ; cette diversité d'orientation et d'emplacement des noyaux, à des hauteurs différentes de la paroi épithéliale, s'accompagne d'une augmentation du nombre des noyaux ; la paroi s'épaissit progressivement et on distingue bientôt dans son épaisseur deux ou trois couches de noyaux sphériques superposés. Bien que l'épaississement de la paroi ne soit pas comparable à celui de l'urètre ou du vagin, il y a donc là une réaction consécutive à l'injection hormonale, qui rappelle un peu, quoique à un degré beaucoup plus faible, la réaction observée dans les parois du sinus. La question de l'origine de ces éléments, présentant cette réaction, se pose donc. S'agit-il là de cellules mülleriennes véritables ou bien s'agit-il simplement de cellules du sinus urogénital qui ont migré à l'intérieur de la paroi utérine pour former une couche sous-jacente aux cellules mülleriennes proprement dites ?

Il est d'autant plus difficile de répondre à cette question que nous avons décrit (1942), chez la souris femelle nouveau-née normale, une certaine remontée de tissu du sinus à l'intérieur de l'extrémité inférieure des canaux de Müller ; nous avons même mis en évidence le remplacement des cellules mülleriennes par des cellules venant du sinus, sur un court segment de la paroi ventrale de l'extrémité des deux canaux de Müller. La possibilité existe donc, que les éléments de cette lame épithéliale provenant du sinus, aient, en subissant la métaplasie épithéliale, proliféré vers le haut, beaucoup plus loin que chez les animaux normaux et se soient insinués sous l'assise müllérienne proprement dite.

Il existe assez fréquemment des mitoses au niveau de ces assises sous-jacentes et dans quelques cas, la transformation paraît prendre naissance en des points bien délimités, de l'épithélium müllérien. Ceci est en faveur de l'hypothèse que nous venons de faire, de la migration des éléments du sinus en prolifération.

L'étendue de cette réaction et son intensité varient d'un animal à

l'autre ; dans certains cas l'épithélium müllérien paraît garder son type normal jusqu'à son extrémité inférieure ; mais alors la réaction du sinus est également très faible.

En résumé les méthodes utilisées ici, et l'examen histologique, ne nous permettent pas, à eux seuls, de décider si les cellules en métaplasie qui constituent les assises basales de la paroi utérine inférieure sont des cellules müllériennes ou des éléments du sinus uro-génital.

Nous concluons donc de cette étude que la réaction de métaplasie épithéliale observée est une propriété des cellules du sinus uro-génital ; elle se retrouve dans tous les dérivés du sinus. Nous ne pouvons pas affirmer que les cellules müllériennes des extrémités inférieures de l'utérus ne peuvent pas réagir d'une façon semblable, cependant de nombreux arguments d'ordre histologique semblent indiquer que cette capacité de métaplasie et de prolifération, sous l'action d'un stimulus œstrogène, est l'apanage exclusif des cellules du sinus uro-génital.

Glandes annexes.

L'injection d'une hormone œstrogène à la souris en gestation détermine l'inhibition plus ou moins complète du développement des glandes accessoires des embryons mâles.

Vésicules séminales. — Elles présentent tous les degrés d'inhibition, s'étageant entre leur développement normal et leur absence totale. Normales ou seulement peu développées chez quelques animaux, elles sont dans la plupart des cas réduites à deux courts diverticules contournés, du canal de Wolff (mâles n° 420 *a* et *b*, 429, 442) ; elles ne proéminent pas à l'extérieur du massif musculo-conjonctif de l'urètre. L'examen histologique met cependant en évidence dans quelques cas, deux courtes saillies mésodermiques sur les côtés latéro-dorsaux de l'urètre, mais le court canal épithélial qui représente la vésicule séminale rudimentaire ne pénètre pas à leur intérieur. Chez certains mâles (n° 500 par exemple), le diverticule émis par le canal de Wolff est extrêmement court, et il n'existe aucune saillie dorsale de l'enveloppe mésenchymateuse urétrale : à l'examen macroscopique à la loupe binoculaire on ne distingue alors rien, sur les faces latéro-dorsales de l'urètre.

Enfin chez le mâle n° 547, les vésicules séminales font totalement

défaut ; chez cet animal le trajet inférieur des canaux déférents est interrompu sur une longueur importante ; on ne retrouve que les extrémités inférieures des canaux de Wolff, exactement semblables aux vestiges de ces canaux qui existent chez les femelles de la même portée. Comme chez elles, ils n'émettent aucun diverticule sur cette partie de leur trajet (Voir reconstruction, planche V).

Glandes coagulantes. — Il en est pour les glandes coagulantes comme pour les vésicules séminales : normales chez quelques animaux elles sont peu développées ou font défaut chez les autres. Dans la majorité des cas, il n'existe qu'un bourgeon épithélial, issu de chaque côté, de part et d'autre de la région médiane de la paroi dorsale de l'urètre. Ces bourgeons remontent en encadrant l'utérus sous forme de deux cordons cylindriques formés par un épithélium ayant subi la même transformation histologique que l'épithélium du sinus uro-génital. Cette observation montre que les glandes coagulantes de l'embryon réagissent à l'injection d'hormone œstrogène faite à la mère, comme le fait le sinus. Cette identité de réaction physiologique confirme les résultats de notre étude embryologique qui nous a amenés à considérer les glandes coagulantes comme des dérivés de la paroi dorsale du sinus uro-génital. La position des cordons épithéliaux trouvés chez ces mâles intersexués indique que, des deux bourgeons épithéliaux qui constituent bilatéralement les glandes coagulantes du mâle normal, c'est le bourgeon externe seul qui est représenté ici.

Ces cordons épithéliaux sont issus de la région médiane de la paroi dorsale de l'urètre, un peu au-dessus du point où viennent s'aboucher les cordons sinusaires qui vont à la rencontre des extrémités inférieures des voies génitales. Dans plusieurs cas les extrémités basales de ces cordons et des glandes coagulantes paraissent fusionnées sur une courte partie de leur trajet (mâle n° 442 par exemple). Mais il est souvent extrêmement difficile de décider de la dualité des constituants dans la partie basale des cordons sinusaires ; on voit en effet un ou plusieurs bourgeons se détacher de la base des cordons pour remonter en direction craniale ; on peut se demander si on n'a pas là affaire à une ébauche prostatique banale et non pas à la glande coagulante accolée au cordon. Nous avons vu, en effet, dans la première partie de ce travail, que l'épithélium sinuaire

de ces cordons était capable d'émettre des bourgeons prostatiques chez le mâle normal.

Enfin dans quelques cas (mâle n° 547), on ne retrouve aucun bourgeon issu de la face dorsale de l'urètre. Seuls, les deux cordons épithéliaux qui ont reçu les extrémités inférieures des canaux de Müller et des canaux de Wolff vont s'aboucher en convergeant au milieu de la paroi dorsale de l'urètre. C'est précisément en ce point que devraient normalement prendre naissance les ébauches symétriques des glandes coagulantes. Cette observation soulève alors un problème ; dans ce cas deux possibilités existent : *a)* ou bien les glandes coagulantes ne se sont pas formées, *b)* ou bien elles sont fusionnées avec les cordons du sinus et l'examen histologique ne permet plus de les distinguer dans cette formation commune.

La première possibilité s'accorde avec l'absence de développement des bourgeons prostatiques : on ne trouve en effet sur les faces latéro-ventrales de l'urètre que leurs ébauches restées à l'état rudimentaire, la stimulation hormonale nécessaire à leur développement ayant, semble-t-il, fait défaut. Cette possibilité a un autre intérêt théorique : on sait en effet que les glandes coagulantes de la souris mâle adulte ont leur croissance et leur état fonctionnel conditionnés par l'hormone mâle, mais qu'elles peuvent également réagir par une métaplasie épithéliale à l'hormone femelle. Si cette possibilité est exacte, le cas de ces mâles intersexués montre que l'injection d'hormone œstrogène à la mère en gestation n'entraîne pas le développement de la glande coagulante. Bien que cette dernière puisse réagir à l'hormone œstrogène, l'hormone mâle semble être indispensable pour son développement. Cette possibilité, de l'absence de formation des ébauches de la glande coagulante, concorde également avec l'observation que nous avons faite, qu'il n'existait chez la femelle normale nouveau-née, aucune ébauche des glandes coagulantes. Or, chez ces mâles intersexués dépourvus de glande coagulante, la partie inférieure du tractus génital est entièrement du type femelle.

En faveur de la seconde possibilité sont les observations que nous avons faites, chez quelques animaux, de la juxtaposition probable, sur un certain parcours de leur trajet, des cordons du sinus et de la glande coagulante. Cette juxtaposition peut aller jusqu'à la fusion totale des deux ébauches et aucune bifurcation de l'ensemble ne vient révéler la dualité des constituants.

Remarquons enfin que ces deux formations, cordons allant à la rencontre des voies génitales et glandes coagulantes, sont toutes deux des dérivés, des évaginations du sinus uro-génital. Ces bourgeons prennent naissance en des points très voisins du milieu de la paroi dorsale du sinus. Il est alors possible que dans certains cas, même si les glandes coagulantes ne se forment pas en tant qu'ébauches distinctes, leur matériel présomptif soit incorporé à l'ébauche des cordons sinusaires. De tels cas peuvent précisément se réaliser quand survient une modification de l'histogénèse de cette paroi dorsale du sinus. Chez les animaux dont l'ébauche des glandes coagulantes n'est pas individualisée, les poussées latérales ont amené la convergence des cordons et leur fusion d'une part, le cloisonnement de cette paroi dorsale du sinus d'autre part ; ces mouvements morphogénétiques ont très bien pu entraîner un déplacement des éléments qui auraient donné naissance aux glandes coagulantes et les avoir amenés à coïncider avec les ébauches, également déplacées, des cordons sinusaires.

Cette hypothèse très vraisemblable réunirait alors les deux possibilités précédentes.

Ebauches prostatiques. — Comme les ébauches des autres glandes, elles ont subi une inhibition de développement. A l'emplacement qu'occupent les bourgeons prostatiques du mâle normal, on trouve ici également des bourgeons épithéliaux, mais ils sont plus courts et présentent tous les stades de réduction intermédiaires entre le type prostatique mâle normal et le type femelle. Chez les mâles peu transformés, ces bourgeons ont conservé une structure normale. Chez les animaux plus modifiés l'épithélium a subi dans la partie basale et périphérique du bourgeon, la même transformation morphologique que l'épithélium du sinus. Cependant les cellules sont un peu moins éosinophiles et dans la partie centrale du bourgeon elles sont plus intensément colorées.

Enfin chez les mâles les plus « féminisés », on ne trouve sur les faces ventrale et latérales de l'urètre que des bourgeons extrêmement courts (voir reconstruction, planche V) ; ils sont exactement comparables aux bourgeons qui représentent la prostate des femelles de la même portée, c'est-à-dire comme nous le verrons plus loin, un peu plus développés que les bourgeons rudimentaires de la prostate de la femelle nouveau-née. On retrouve, dans ces for-

mations réduites, la transformation morphologique de l'épithélium commune aux éléments du sinus, mais elle est localisée à la partie basale de la glande. La partie centrale et distale du bourgeon est formée de noyaux moins gros, moins réguliers et plus colorés.

Glandes de Cowper. — Elles sont présentes en position normale, moins développées que chez les mâles ; on distingue cependant leur bifurcation en deux bourgeons distincts ; leur base s'est allongée parallèlement à l'urètre et a pris le type morphologique de l'épithélium urétral.

L'état de développement des différentes glandes annexes est indiqué, pour chaque animal étudié, dans le tableau n° VI. Chaque fois que les glandes coagulantes n'apparaissent pas dans les coupes en tant que bourgeons distincts coexistant avec les cordons du sinus, nous avons employé le terme de « glandes non individualisées ».

Tubercule génital.

Chez les mâles les plus « féminisés », en particulier chez ceux qui possèdent une ouverture uro-génitale à la base du tubercule génital, cet organe a la même constitution que chez les femelles normales. Le canal uro-génital s'ouvre à la base du tubercule, ses bords se relient à l'épithélium cutané et la paroi ventrale du canal se prolonge à la face inférieure du phallus sous forme d'une gouttière largement ouverte du côté ventral et située nettement en dehors du repli balano-préputial. Ces cas, observés chez plusieurs mâles, sont désignés sous la dénomination de « type femelle » dans le tableau n° VI.

Chez d'autres mâles intersexués l'urètre se prolonge à l'intérieur du tubercule génital sous forme d'un canal fermé sur toutes ses faces. Ce canal occupe alors une position variable entre le centre du cercle décrit par le repli balano-préputial et le bord ventral du tubercule. Nous avons réservé le nom de « type intermédiaire » pour désigner le tubercule génital de tels animaux : l'urètre y occupe une position qui n'est ni mâle ni femelle, mais intermédiaire, dans la plupart des cas, entre la position qu'il occupe dans les deux sexes. Le tubercule génital ainsi constitué est un organe véritablement intersexuel.

Enfin chez d'autres animaux, l'urètre a conservé la position

mâle, au centre du repli balano-préputial. Le tubercule génital est alors de type pénien.

La dernière colonne du tableau n° VI indique le type sexuel du tubercule génital conformément aux trois types que nous avons distingués : mâle, intermédiaire, femelle.

Les photographies D-G de la planche VIII mettent en évidence les divers degrés de féminisation du tubercule génital de ces mâles : en A (mâle n° 442) l'urètre occupe une position intermédiaire entre le type mâle et le type femelle ; il est fermé sur sa face ventrale, mais est logé entre les bords de la lame balano-préputia'e ; en B (mâle n° 500) et en F (mâle n° 547) il occupe au contraire la position typiquement femelle. La photographie G représente une section transversale au même niveau, du tubercule génital d'une femelle normale.

Il est vraisemblable que les variations que nous observons dans le type sexuel du tubercule génital des mâles provenant d'une même portée ou nés de mères traitées d'une façon identique, sont la conséquence d'une distribution différente de l'hormone aux embryons.

**B. — Etude de l'appareil génital des souris femelles
nouveau-nées provenant de mères ayant reçu des injections
de dipropionate d'œstradiol.**

a) Examen macroscopique.

Un des faits les plus marquants mis en évidence par cet examen est la présence de mamelons plus ou moins nombreux et à divers degrés de développement. Nous rappellerons que les mamelons ne sont pas encore développés chez la femelle nouveau-née normale. Pour chaque femelle le nombre de mamelons et leur état est indiqué dans le tableau n° V.

Les organes génitaux externes de ces animaux rappellent ceux des femelles normales ; la distance ano-génitale est courte et un orifice (ouverture uro-génitale) existe en général à la base du tubercule génital. Cet orifice fait cependant défaut chez quelques animaux (femelle n° 440 en particulier) ; un simple raphé médian courant sur la face inférieure du tubercule génital (depuis son extrémité jusqu'à l'anus) témoigne de la fermeture plus ou moins complète

de l'orifice uro-génital. L'examen histologique confirme cette observation.

L'appareil génital interne est semblable à celui des femelles normales. On note cependant quelques différences : la capsule ovarienne n'existe pas et la gonade, ainsi mise à nu, présente une forme ovarienne, mais est, chez quelques animaux, extrêmement aplatie ; d'autre part, les cornes utérines sont dilatées, hypertrophiées.

b) *Etude histologique.*

Des coupes sérieées allant du pôle inférieur des reins jusqu'à l'extrémité du tubercule génital ont été effectuées chez 15 femelles.

Leur examen nous a permis de mettre en évidence des faits au premier abord surprenants, et que ne laissait pas prévoir l'étude macroscopique : la persistance de portions plus ou moins importantes des canaux de Wolff, le développement de glandes annexes mâles (vésicule séminale, prostate), et une certaine modification des organes génitaux externes. Nous étudierons successivement les gonades, les voies génitales et la partie inférieure du tractus génital.

Glandes génitales.

L'injection d'une hormone œstrogène à la souris en gestation a entraîné des modifications importantes des glandes génitales des embryons de sexe femelle.

La nature de ces modifications reste obscure : ces glandes génitales sont restées fondamentalement des ovaires avec une couche corticale très développée, mais il existe cependant des transformations intéressant la zone médullaire.

Les principales modifications observées sont les suivantes :

a) La capsule mésenchymateuse qui forme une enveloppe autour de l'ovaire normal n'existe pas chez ces femelles. Les ovaires sont nus ; tout au plus distingue-t-on, de chaque côté du hile, deux saillies de mésenchyme qui correspondent à la base de la capsule. Par contre, il semble que le mésenchyme qui aurait normalement contribué à constituer cette capsule ait été rassemblé en arrière de la gonade où il forme, entre le hile et les circonvolutions des trompes, une masse importante contenant les tubules mésonéphriques antérieurs (1).

(1) La destinée de cette capsule peut donc être affectée par des facteurs hormonaux ; rappelons ici que chez les femelles masculinisées par injection

b) *Modification de la forme de la gonade :*

Chez tous les animaux l'ovaire a tendance à s'étirer sur les côtés en même temps qu'il se courbe en forme d'arc. L'étirement se fait à partir du bord latéral interne en direction du plan de symétrie de l'animal. Tous les intermédiaires existent entre une gonade de section ovulaire normale et une glande extrêmement allongée sur les côtés et aplatie. Le degré maximum d'aplatissement de l'ovaire a été observé chez la femelle n° 440 où la moitié supérieure de l'ovaire gauche est transformée en une lame aplatie à bords parallèles, légèrement courbe, et épousant la convexité du pôle inférieur du rein à la face antérieure duquel elle est accolée.

c) *Apparition de lacunes vasculaires.*d) *Développement prématuré des ovogonies :*

Ce phénomène est inégalement marqué chez les différentes femelles ; il est extrêmement prononcé chez deux d'entre elles (n° 440 et 441) : les ovocytes les plus internes ont subi une accélération de croissance très importante ; leur diamètre est compris entre 30 et 35 μ , celui de leur noyau entre 15 et 18 μ (les ovocytes les plus internes des femelles nouveau-nées normales ont un diamètre de 16 à 18 μ) ; chez ces animaux nés de mères ainsi traitées, on distingue déjà autour de ces ovocytes une ébauche de follicule représentée par une série de petites cellules cubiques disposées régulièrement en une couche continue. Dans une section passant par le centre de l'ovocyte on compte une trentaine de noyaux dans cette ébauche de la *membrana granulosa*.

e) *Hyperdéveloppement des tubules du rete
et formation de cordons épithélioïdes dans la zone médullaire :*

Chez les témoins les tubules du rete sont groupés en un amas de section circulaire ou elliptique, au voisinage de la zone médullaire de l'ovaire. Ils pénètrent même à l'intérieur de cette zone, mais restent localisés dans sa partie la plus externe, du côté du hile ovarien.

L'injection d'une hormone œstrogène à la souris en gestation a déterminé un hyperdéveloppement des tubules du rete ; ceux-ci s'étendent dans toute la partie basale de l'ovaire, qu'ils traversent ainsi parallèlement à la couche corticale, dans le sens de la plus grande longueur de la glande. Leurs tubules suivent, d'une extrémité à l'autre, un trajet sinueux coupé d'étranglements et de dilatations locales. Leur morphologie est identique à celle des témoins (1).

d'hormone mâle à la mère, nous avons observé trois modifications principales de cette capsule : hyperdéveloppement de la capsule qui garde sa position normale, mais contient à son intérieur de nombreux tubules épидидymaires ; déplacement latéral de cette capsule rejetée avec l'épididyme vers la base de l'ovaire ; absence presque totale de la capsule autour de l'ovaire.

(1) On distingue en outre, dans la zone médullaire une série de cordons renfermant des cellules de type épithélial, constituées par des groupements cellulaires dont les limites ne sont pas nettes ; les noyaux ont une forme

La nature des modifications que nous venons de décrire dans ces ovaires des femelles provenant de mères injectées est donc, dans l'ensemble, obscure. Tant qu'elles ne seront pas reproduites expérimentalement avec plus de régularité, on ne pourra faire que des hypothèses sur leur genèse.

Il nous semble cependant intéressant d'avoir observé dans ces glandes génitales cet hyperdéveloppement du rete, coexistant avec la formation de cordons épithélioïdes (représentant peut-être ses dérivés) dans la zone médullaire de l'ovaire. Cette extension des tubules du rete est l'une des modifications les plus constantes observées dans les premiers stades de la masculinisation de l'ovaire chez les free-martins. Mais comme nous l'avons fait remarquer précédemment, aucune preuve ne peut venir étayer actuellement l'interprétation que nous donnons de ces phénomènes en les considérant comme un début de masculinisation de l'ovaire. De telles transformations sont, jusqu'à nouvel ordre, susceptibles d'interprétations diverses.

Voies génitales.

Nous étudierons successivement les canaux de Müller et les canaux de Wolff.

Canaux de Muller. — L'injection d'hormone œstrogène à la souris en gestation a déterminé une forte stimulation des canaux de Müller des embryons femelles. Cette stimulation est mise en évidence sur la figure n° 19 qui représente, côte à côte, une section transversale de la corne utérine droite chez un témoin (A) et chez une femelle provenant d'une mère injectée (B).

D'une part l'épithélium a fortement réagi par une augmentation de sa hauteur et une modification de la structure histologique de sa paroi : les cellules et les noyaux se sont allongés, ont pris une forme sensiblement cylindrique ; l'épithélium est devenu nettement pluristratifié et on distingue deux ou trois couches de noyaux dirigés radialement, superposés dans sa paroi ; son bord libre ne délimite plus une lumière ovulaire et d'un contour régulier : l'épithélium

ovoïde, en général assez allongée et le cytoplasme peu coloré donne à l'ensemble une teinte claire caractéristique ; une membrane basale fortement colorée par le safran individualise chacun d'eux au milieu du tissu conjonctif de la médulla. L'aspect de ces formations rappelle donc celui des tubules du rete, à la fois par la morphologie des noyaux, la teinte du cytoplasme et la coloration de la basale. Effectivement, dans quelques cas, ces cordons viennent au contact du rete et on est tenté de les considérer comme représentant des ramifications internes des tubules du rete qui se seraient découpés en segments distincts. D'autre part il existe de ces tubules dans la partie profonde de la zone médullaire, nettement isolés du rete ; comme leurs noyaux ressemblent également à ceux des éléments épithélioïdes de la médulla (dérivés de la prolifération corticale), on peut aussi bien considérer ces cordons comme dérivés de follicules anovulaires. Nous n'avons jamais observé de gonocytes dans ces formations.

forme des replis, des villosités dessinant des franges dans la lumière.

Les assises musculaires lisses, formant des couches circulaires enveloppant l'épithélium ont fortement réagi à l'injection hormonale. Les myoblastes s'étendent dans toute l'épaisseur de la corne



FIG. 19. Sections transversales de la corne utérine de deux souris femelles nouveau-nées : A : femelle normale ; B : femelle provenant d'une mère ayant reçu 7,5 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation.

utérine, en formant un stroma dense où les noyaux sont plus gros, les cellules plus nombreuses et plus serrées que chez les témoins. On ne distingue plus le mésenchyme lâche, peu colorable, qui constitue une grande partie des couches enveloppantes dans la corne utérine normale.

Enfin, le nombre des mitoses, aussi bien dans l'épithélium que dans les couches musculaires est beaucoup plus grand que chez les témoins.

Les mensurations des divers constituants de ces cornes utérines permettent de préciser l'amplitude de la stimulation : la hauteur totale de l'épithélium, qui varie chez les témoins entre 13 et 18 μ ,

est passée chez ces femelles à 30 ou 40 μ . L'épaisseur des couches enveloppantes atteint 100 μ et seulement une cinquantaine de μ chez les témoins. Le diamètre total de la corne utérine a ainsi plus que doublé.

Les mensurations effectuées au même niveau de la corne utérine droite chez les diverses femelles étudiées figurent dans le tableau ci-dessous :

Partie médiane de la corne utérine droite

Désignation des animaux	Hauteur moyenne de l'épithélium (μ)	Diamètre total de la corne (μ)	Épaisseur de la paroi (μ)
440	33	340	150
441	26	320	130
443	28	240	80
437	31	380	
499	29	350	90
498	28	300	85
548	26	300	65
549	33	330	100
550	23	370	85
417	23	320	90
418 a	26	240	65
418 b	25	320	100
418 c	34	310	68

La soi-disante « immunity of the foetal uteri to oestrin injected into the mother » de PARKES A. S. et BELLERBY C. W. (1926, 1927) était donc simplement le résultat de l'injection de doses insuffisantes.

Canaux de Wolff. — L'étude histologique met en évidence chez ces femelles la présence des rudiments des extrémités supérieures et inférieures des canaux de Wolff qui existent chez toutes les femelles normales à la naissance. Mais à côté de ces vestiges qui présentent quelques modifications, il existe chez quelques animaux des segments plus ou moins importants de la partie médiane des canaux de Wolff.

a) Rudiments de l'extrémité supérieure des canaux de Wolff.

Les tubules mésonéphriques antérieurs se retrouvent dans le mésenchyme, au voisinage du hile ovarien sous forme de quelques canaux correspondant à l'époophore des femelles normales. Mais contrairement à ce que l'on observe chez les témoins, ces tubules entrent ici en communication avec les tubes du rete. Ils présentent d'autre part une légère modification de leur structure histologique et leur position par rapport à l'ovaire

est légèrement différente de celle qu'ils occupent chez les témoins : leurs cellules constitutantes sont plus hautes que normalement, elles ont pris une forme cylindrique, leurs noyaux sont allongés et, en section longitudinale, l'épithélium rappelle dans certains segments l'épithélium müllérien. Nous avons décrit, dans la première partie de ce chapitre, une modification morphologique analogue dans la portion supérieure des canaux de Wolff des mâles des mêmes portées. Enfin, l'absence de capsule ovarienne a pour conséquence le déplacement du mésenchyme capsulaire vers la portion hilare de l'ovaire : il s'étale là entre la gonade et les trompes qui l'enveloppent dans leur courbure ; les tubules mésonéphriques antérieurs qui sont contenus dans ce mésenchyme sont ainsi au contact de la portion supérieure du canal de Müller sur une assez grande longueur. Cette modification de la position relative de ces tubules rend difficile l'évaluation d'une stimulation possible de ces rudiments. Les modifications histologiques observées plaident cependant dans ce sens.

b) Rudiments de la partie médiane des canaux de Wolff.

La figure n° 20 représente une section transversale au niveau de la moitié supérieure de la corne utérine droite de la femelle n° 440. On distingue dans la partie interne du repli mésenchymateux qui contient la corne, une section du canal de Wolff. Ce dernier est bien développé ; mesuré à ce niveau dans deux directions rectangulaires, son diamètre atteint 72 et 45 μ ; ses cellules ont une hauteur de 15 à 16 μ et le diamètre de sa lumière a environ une dizaine de μ ; dans une telle section transversale on peut dénombrer une trentaine de noyaux dans sa paroi épithéliale ; ces noyaux sont, soit sphériques, soit légèrement allongés radialement ; ils sont toujours turgescents et mis à part quelques blocs de chromatine sombres, ils sont dans l'ensemble peu colorés. Une sécrétion éosinophile est présente dans la lumière. La membrane basale de l'épithélium est bien visible, son contour est régulier, comme celui de la bordure épithéliale interne qui délimite une lumière circulaire.

Ce segment du canal de Wolff est donc aussi bien développé que la partie correspondante des canaux de Wolff des mâles normaux à la naissance. Sa structure histologique est normale. Cependant les myoblastes environnants ne se sont pas disposés en assises circulaires concentriques autour du canal épithélial ; on ne distingue qu'une ou deux couches de cellules musculaires qui épousent le contour de la membrane basale, les cellules voisines ne présentent pas cette orientation.

Ce segment de la partie médiane du canal de Wolff droit apparaît dans la série des coupes à une distance de 800 μ au-dessous du

pôle inférieur de l'ovaire. On le retrouve sur une longueur de $60\ \mu$ environ et à ses deux extrémités sa lumière s'est oblitérée. On ne trouve rien de semblable à gauche chez cet animal.

Chez d'autres animaux nous avons trouvé des vestiges analogues de la partie médiane des canaux de Wolff, tantôt sous forme de

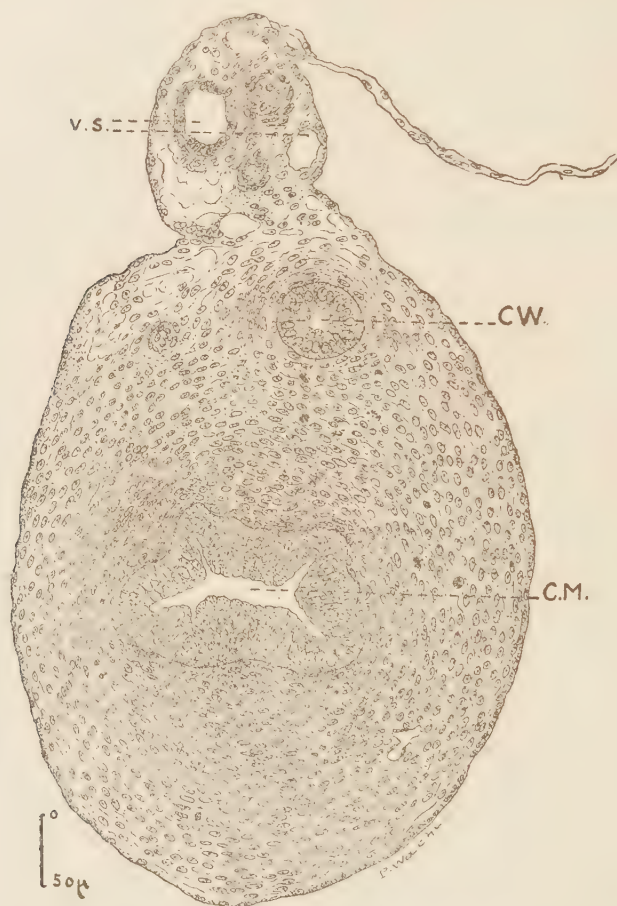


FIG. 20. — Section transversale, de la corne utérine droite au niveau de sa moitié supérieure de l'embryon femelle de Souris N° 440, âgé de 20 jours 6 h. et provenant d'une mère ayant reçu 7,5 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation ; au-dessus du canal de Müller (C. M.) on aperçoit le canal de Wolff (C. W.) bien développé.

très courts segments présentant une lumière, tantôt seulement sous forme d'amas de quelques cellules épithéliales dont les gros noyaux se détachent nettement au milieu des myoblastes.

L'existence de ces rudiments pose le problème complexe de leur genèse ; il sera discuté plus loin. Nous noterons simplement ici

ce fait au premier abord surprenant : consécutivement à l'injection d'œstradiol à la mère, les canaux de Wolff de certains mâles sont fortement atrophiés (mâle n° 442 par exemple) ; dans la même portée on peut au contraire trouver chez les femelles, des segments du canal de Wolff bien développés (femelle n° 440 par exemple).

c) Rudiments de l'extrémité inférieure des canaux de Wolff.

Ils existent chez ces femelles comme chez les témoins, sous forme de deux tubes épithéliaux descendant de chaque côté de l'extrémité inférieure de l'utérus. En comparant ces rudiments à ceux trouvés chez les femelles normales nouveau-nées, on constate :

a) que leur longueur est sensiblement la même que celle des rudiments trouvés chez les témoins ; les variations extrêmes de longueur sont comprises entre $20\ \mu$ et $400\ \mu$ chez les femelles normales et entre $90\ \mu$ et $380\ \mu$ chez les femelles de ces portées ;

b) que la hauteur des cellules de leur paroi est sensiblement la même dans les deux cas ; peut-être les cellules des canaux de Wolff de ces animaux sont-elles légèrement plus hautes que celles des témoins, mais la différence est peu significative ($18\ \mu$ contre $15\ \mu$) étant donné les variations observées.

c) que le diamètre des canaux de Wolff de ces femelles est beaucoup plus grand que celui des canaux des femelles témoins (il atteint $90 \times 55\ \mu$). Leur lumière est large, leur section en général elliptique (photographies A, B, C, planche IX) ;

d) qu'à l'accroissement du diamètre du canal correspond une augmentation nette du nombre des cellules constituant sa paroi épithéliale. On compte une cinquantaine de noyaux dans une section transversale d'un tel canal ; on en dénombre rarement plus de vingt chez les témoins ; en outre, les cellules cubiques à noyau sphérique, disposées en une seule couche régulière dans la paroi chez les témoins, ont fait place ici à des cellules plus hautes, allongées et dont le noyau ovoïde est placé à des hauteurs très variables dans la paroi épithéliale.

Consécutivement à l'injection de la substance œstrogène à la mère en gestation, une modification des rudiments inférieurs des canaux de Wolff s'est donc produite chez les embryons femelles. La nature de cette transformation est complexe, elle ne paraît pas se borner à une simple stimulation de croissance.

Connexions entre les voies génitales et l'urètre.

Elles se réalisent suivant un type qui, dans ses grandes lignes, ressemble au mode de connexion que nous avons décrit dans la première partie de ce chapitre, chez les mâles les plus féminisés. Mais les modifications sont ici encore plus accusées. Ces connexions sont représentées sur les photographies A - F de la planche IX.

Relation des canaux de Müller avec l'urètre.

Nous avons décrit plus haut la structure histologique des cornes utérines ; leur paroi épithéliale est formée de hautes cellules cylindriques, régulièrement disposées, à noyaux allongés, sensiblement parallèles.

A partir du point où les deux canaux de Müller entrent en contact et fusionnent pour constituer le corps de l'utérus, la structure de leur assise épithéliale change : sous les hautes cellules mülleriennes, on distingue quelques cellules cubiques, à noyau ovoïde plus pâle et très différent des autres

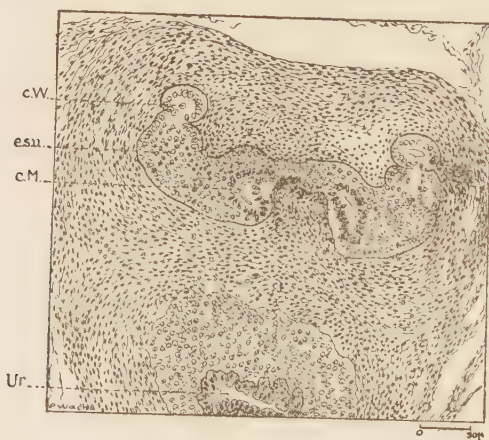


FIG. 21. — Coupe histologique au niveau des extrémités des gonoductes, chez l'embryon femelle de Souris N° 418 c, provenant d'une mère ayant reçu 5 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation. On aperçoit, servant de ciment entre les extrémités inférieures des canaux de Wolff (C. W.) et de Müller (C. M.) l'épithélium, en métaplasie, du sinus uro-génital (e. s. u.).

noyaux ; elles sont quelquefois groupées en îlots puis elles forment peu à peu une assise continue, sous-jacente aux cellules utérines proprement dites, située entre la base de ces dernières et la membrane basale de l'épithélium. Leur nombre est d'abord plus grand dans la paroi ventrale que dans la paroi dorsale, mais à mesure que l'on se rapproche de l'extrémité inférieure de l'utérus, il augmente énormément dans les deux parois ; bientôt les cellules forment plusieurs couches superposées qui soulèvent et repoussent vers la lumière utérine l'assise des hautes cellules de l'épi-

thélium müllerien. A ce niveau ce dernier se reconnaît aisément à ses grandes cellules dont les noyaux allongés sont colorés beaucoup plus intensément que les petits noyaux sphériques des cellules sous-jacentes. On distingue dans ces assises basales (qui atteignent par endroit une épaisseur de $50\text{ }\mu$ chez l'animal n° 437) des mitoses nombreuses. La lumière utérine se réduit progressivement ; elle n'est plus représentée à ce niveau que par une fente latérale qui bientôt s'oblitére. Les deux parois ventrale et dorsale de l'épithélium utérin restent ainsi juxtaposées sur une certaine longueur de leur trajet, puis l'épithélium müllerien se réduit, se fragmente et disparaît. Comme chez la femelle normale, on retrouve chez quelques individus les extrémités inférieures distinctes des deux canaux de Müller se terminant au milieu des assises épithéliales qui les enveloppent (fig. n° 21). La dualité des deux constituants cellulaires est, encore à ce niveau, très nette.

C'est maintenant un cordon plein, formé entièrement de ces petites cellules que nous avons vu apparaître sous l'épithélium müllerien, qui fait suite à l'utérus proprement dit. Ce cordon s'étire latéralement, en s'incurvant de façon à avoir sa concavité dirigée dorsalement (photographies A, B, D, E, F, pl. IX) ; il reçoit à ce niveau les extrémités inférieures des canaux de Wolff (photographies A, B, C, E) puis il se bifurque plus bas, et ce sont alors deux branches distinctes, larges et longues qui vont rejoindre la face dorsale de l'urètre. Ce type de jonction qui est représenté sur les photographies C, D, E, F, de la planche IX, représente donc une exagération du type que nous avons décrit chez les mâles des mêmes portées sous la dénomination de « type sinus oestrinisé » ; les modifications observées ici sont fondamentalement les mêmes que celles qui affectent les embryons mâles, mais elles sont beaucoup plus intenses.

Ainsi cette connexion des canaux de Müller avec l'urètre diffère du mode de connexion réalisée chez la femelle normale, à la fois au point de vue topographique et au point de vue histologique :

a) *au point de vue topographique*, nous assistons à une augmentation des dimensions du cordon cellulaire dans lequel se terminent les canaux de Müller (il atteint en général 250 à $300\text{ }\mu$ dans le sens latéral alors que chez les témoins cette dimension ne dépasse pas $180\text{ }\mu$) et à une bifurcation très nette de ce cordon (figure n° 22). Les deux branches de cette bifurcation (diverticules latéraux du sinus) sont très développées (leur longueur atteint $300\text{ }\mu$ et leur largeur une centaine de μ chez l'animal n° 437). Ces deux diverticules latéro-dorsaux vont ensuite se joindre à l'urètre en descendant à peu près parallèlement (animaux n° 548 et 549 par exemple, photographies D, E, F) ou en convergeant légèrement (femelles n° 550 et n° 437, photographies A et C, planche IX) comme chez les mâles des mêmes portées. Par tous ces points, ces femelles diffèrent des femelles normales. Mais l'existence

de la bifurcation que nous venons de décrire est extrêmement importante : la position relative des extrémités inférieures des canaux de Wolff et de Müller (mise en évidence sur les photographies A, B, C, planche IX) nous indique en effet que ces deux branches ne sont autres que les deux cordons issus des diverti-



Fig. 22. — Section transversale de l'urètre de l'embryon femelle de Souris N° 417 provenant d'une mère ayant reçu du dipropionate d'œstradiol pendant la gestation : les cordons sinusaires fusionnés dans leur partie supérieure forment un pont épithélial entre les deux diverticules latéro-dorsaux du sinus ; ces derniers sont hypertrophiés et leur épithélium (e. s. u.) a subi une métaplasie accentuée.

cules latéro-dorsaux du sinus, qui, chez l'embryon, vont à la rencontre des extrémités inférieures des voies génitales ; elles sont donc l'homologue exact des deux branches bifurquées que nous avons décrites au même niveau chez les nouveau-nés mâles intersexués de ces portées. Mais ces cordons (cordons sinusaires et diverticules latéro-dorsaux) ont subi sous l'action de l'hormone œstrogène injectée, un accroissement très considérable et une modification de leur structure histologique. Il est vraisemblable que cette stimulation précoce et intense a déterminé en partie les différences de

structure anatomique que nous venons d'étudier. Nous avons montré que dans les derniers stades du développement des embryons femelles normaux, les deux cordons du sinus reliant ce dernier aux canaux de Müller, s'accolaient dans la partie supérieure de leur trajet et se fusionnaient partiellement. Mais nous avons mis en évidence chez quelques femelles normales, à la naissance, les segments non fusionnés de ces cordons ; cette absence de fusion détermine une sorte de bifurcation peu marquée, et dont les branches sont extrêmement courtes. Ainsi, tandis que chez la femelle normale les cordons sinusaires de l'embryon sont amenés à se fusionner partiellement au cours de l'histogénèse normale, chez les femelles nées de mères oestrinisées ces mêmes cordons subissent un accroissement de toutes leurs dimensions ; la portion de leur trajet le long duquel ils restent distincts est ainsi beaucoup plus grande ; la bifurcation apparente qui résulte de leur non fusion, masquée dans la plupart des cas chez les femelles normales, est au contraire très accusée et exagérée chez ces femelles ainsi modifiées. Tout se passe comme si, surajoutée au stimulus oestrogène il y avait eu une influence androgène inhibant le rapprochement et la fusion des deux cordons comme cela se passe chez la femelle masculinisée. L'étude de l'embryon permet ainsi d'interpréter la réalisation de ces deux histogénèses divergentes et de ramener à un même type fondamental de structure originelle, deux types anatomiques très différents à la naissance.

b) *au point de vue histologique*, nous avons observé une modification dans la paroi épithéliale de l'extrémité inférieure de l'utérus et dans le cordon cellulaire plein dans lequel se termine l'utérus.

Alors que chez les femelles normales, ce dernier était constitué de petites cellules claires, à noyau polygonal, riches en glycogène, on retrouve ici à la place de ces cellules, des éléments à noyau turgescent, à cytoplasme homogène, éosinophile, totalement dépourvus de glycogène (ainsi que le montre l'étude des coupes colorées d'après la technique de BEST, RAYNAUD 1941). Nous n'insisterons pas sur cette transformation, il nous suffira de dire qu'elle est absolument identique à celle que nous avons décrite (dans la première partie de ce chapitre) au même niveau chez les mâles des mêmes portées.

Relation des canaux de Wolff avec l'urètre.

Comme chez les femelles normales, on retrouve, chez ces animaux, les extrémités inférieures des canaux de Wolff qui descendent parallèlement à l'utérus. Le mode de connexion de ces canaux avec l'urètre est mis en évidence sur les photographies A, B, C, E de la planche IX. Il nous suffira de dire ici qu'il rappelle celui que nous avons décrit chez les mâles les plus « féminisés » des mêmes portées. Les canaux de Wolff ne se réunissent pas directement à l'urètre, mais aux branches du cordon bifurqué qui fait suite à l'utérus ; l'épithélium garde le type wolffien jusqu'au moment où il vient en contact, sur une aire bien délimitée de sa paroi ventrale, avec l'épithélium en métaplasie, des cordons sinusaires (c. s. C. W.) ; ce dernier pénètre quelquefois à l'intérieur de la lumière du canal sous forme d'une courte lame qui va buter contre la paroi dorsale (photographie A de la planche IX).

**Topographie de l'urètre
au niveau du point d'abouchement des voies génitales.**

Cette topographie est représentée ci-dessous sur les dessins de la figure n° 23. Elle rappelle celle que nous avons décrite chez les mâles des mêmes portées sous la dénomination de « type mâle intermédiaire » ou de « type sinus œstrinisé ». Il est intéressant de remarquer ici que ce n'est que dans quelques cas que la convergence des cordons du sinus, suivie de leur réunion et de leur fusion au milieu de la paroi dorsale de l'urètre, est réalisée. Nous l'avons observée chez quelques femelles (n° 437 par exemple). Mais dans la majorité des cas (femelles n°s 441, 443, 548, 549 par exemple, dessins C et D), les cordons restent parallèles sur la totalité ou du moins sur la plus grande partie de leur trajet ; ils s'abouchent alors séparément des deux côtés de la paroi dorsale de l'urètre ; corrélativement, à ce niveau, le sinus n'est pas cloisonné ou ne présente qu'une ébauche de cloisonnement : ses parois latérales ne se sont pas rapprochées pour isoler en portion vaginale la paroi dorsale de l'urètre (ce dernier phénomène pouvait être envisagé, *a priori*, le rapprochement des extrémités inférieures des deux cordons étant lié, comme nous l'avons vu dans la première partie de ce chapitre, au cloisonnement du sinus). Tout se passe donc en ce point comme s'il

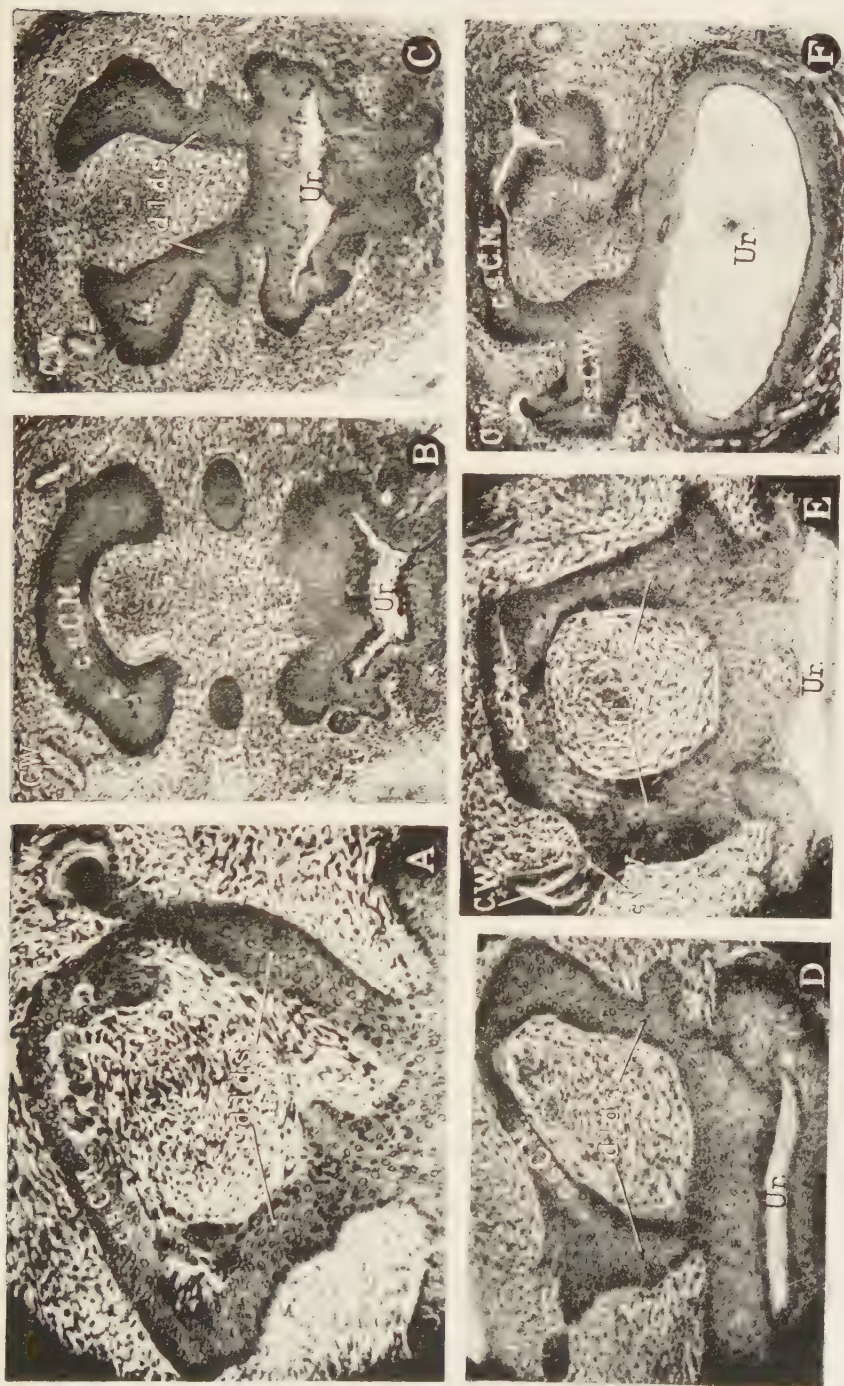


Planche IX — Microphotographies de sections histologiques indiquant le type de connexions réalisées entre les canaux de Wolff, de Müller et le sinus uro-génital chez des factus femelles de Souris provenant de mères ayant reçu des injections d'hormones oestrogéniques pendant la gestation : A : femelle N° 550 (Gr. = 165). B et C : femelle N° 437 (Gr. = 80). D : femelle N° 549 (Gr. = 135). E : femelle N° 549 (Gr. = 135). F : femelle N° 443 (Gr. = 80). Chez tous ces animaux les canaux de Müller se sont terminés dans un cordon de cellules du sinus urogénital (c.s. C. M.) qui s'étale latéralement, se bifurque, et va s'aboucher dans les deux diverticules latéro-dorsaux du sinus (d.l.d.s.). Les canaux de Wolff se terminent également dans un cordon de cellules du sinus uro-génital (c.s. C. W.). Toutes les cellules du sinus ont subi une prolifération et une métaplasie épidermoïde.

y avait eu une influence androgène inhibitrice. Cette inhibition très légère du cloisonnement du sinus n'affecte d'ailleurs que ce court segment de l'urètre ; au-dessous de ce point le vagin est formé. Cette observation confirme le fait (que nous avons mis précédem-

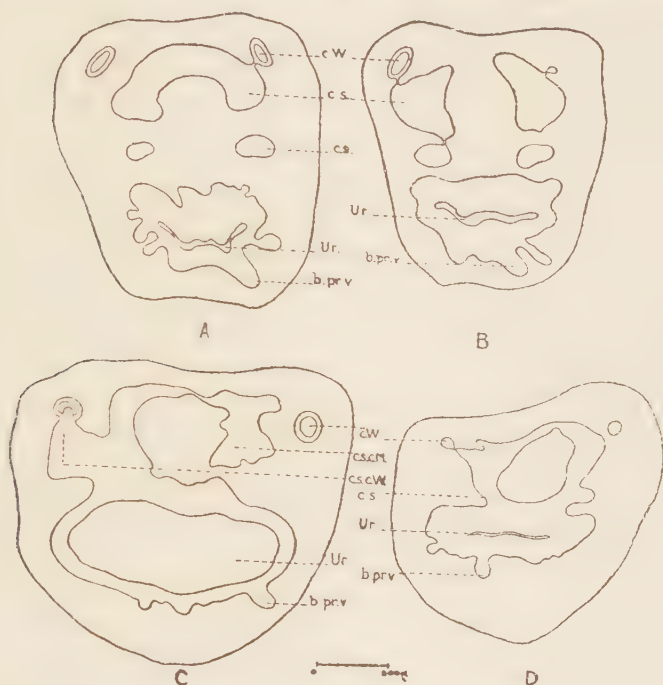


FIG. 23. — Dessins, à la chambre claire, de la topographie de l'urètre au niveau du point d'aboutissement des voies génitales chez trois embryons femelles de Souris (âgés de 20 jours 6 h.) provenant de mères ayant reçu des injections de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation : A et B : embryon N° 437, C : embryon N° 443, D : embryon N° 458.

(b. pr. v. : bourgeons prostatiques ventraux ; C. W. : canal de Wolff ; c. s. : cordons épithéliaux formés de cellules du sinus urogénital reliant les canaux de Müller et de Wolff aux diverticules latéro-dorsaux du sinus ; Ur. : urètre).

ment en évidence), de l'extrême sensibilité, comme réactif de l'action hormonale, de cette région dorsale de l'urètre.

La topographie de l'urètre à ce niveau, diffère également de la topographie normale par un accroissement de ses dimensions et en particulier de l'épaisseur de sa paroi. Cet épaissement épithélial est la conséquence d'une transformation histologique de l'épithélium, identique à celle que nous avons décrite dans la paroi de l'urètre des mâles de la même portée ; mais ici la métaplasie est beaucoup plus intense.

Destinée du sinus uro-génital : étude topographique et histologique de la partie moyenne et inférieure de l'urètre.

Deux faits marquants sont mis en évidence par l'étude histologique des coupes sériées de cette région de ces femelles :

a) *L'absence plus ou moins complète du cloisonnement dans la partie supérieure du sinus uro-génital.* La figure n° 23 C représente une coupe de l'urètre un peu au-dessous du point d'abouchement des voies génitales chez la femelle n° 443. On voit qu'aucun cloisonnement du sinus n'a eu lieu : l'urètre forme un conduit cylindrique légèrement aplati dorso-ventralement ; sa section transversale (photographie F, planche IX) est circulaire ou ovalaire, et on n'y distingue aucun rapprochement des parois latérales ; l'ébauche vaginale ne s'est donc pas constituée. L'injection d'une hormone œstrogène à la souris en gestation a donc provoqué l'inhibition du cloisonnement de la partie supérieure du sinus uro-génital des embryons femelles.

Au-dessous de cette région on distingue une tendance au rapprochement des parois latérales du sinus : deux lames mésenchymateuses s'enfoncent dans ces parois qui s'avancent à l'intérieur de la lumière, mais jamais ne se rapprochent suffisamment pour se fusionner. Ainsi cette petite ébauche vaginale reste toujours largement ouverte dans la partie antérieure, urétrale, du sinus.

Cette absence de cloisonnement de la partie supérieure du sinus uro-génital se retrouve chez la plupart des femelles étudiées. Cependant quelques animaux (femelle n° 437 par exemple) possèdent un vagin complètement constitué.

b) *La transformation histologique de l'épithélium du sinus.* Nous l'avons décrite dans une note préliminaire (1939). A la place des cellules claires riches en glycogène qui constituent la paroi de l'urètre et la portion vaginale du sinus chez la femelle nouveau-née normale, on trouve ici des éléments très différents : l'ensemble de la paroi est formée par une série de cellules à gros noyaux sphériques, à cytoplasme homogène, totalement dépourvues de glycogène. Les limites cellulaires étant peu distinctes, l'ensemble a un aspect syncytial, les noyaux paraissant plongés dans une masse cytoplasmique fortement éosinophile. De nombreuses mitoses sont visibles dans l'assise basale de cet épithélium et les cellules super-

ficielles sont rejetées dans la lumière (photographies A-F, planche IX).

Cette transformation est identique à celle que nous avons décrite dans la première partie de ce chapitre, dans le sinus uro-génital du mâle. Nous n'y insisterons donc pas, nous ajouterons seulement que cette réaction est beaucoup plus intense chez ces femelles que chez les mâles des mêmes portées.

A mesure que l'on se rapproche de l'extrémité inférieure du sinus uro-génital, la réaction devient moins nette dans les parois ventrale et latérales de l'urètre ; elle conserve au contraire toute son intensité dans la paroi dorsale, à l'intérieur de la dépression vaginale ; là, les cellules superficielles s'allongent, s'aplatissent et s'accroissent à la paroi en formant ainsi quelques assises parallèles rappelant le début de la formation des strates sur le point de desquamer, que l'on trouve dans le vagin en œstrus.

Délimitation de l'étendue de la réaction épithéliale.

Comme chez les embryons mâles, la métaplasie épithéliale consécutive à l'injection d'hormone œstrogène à la mère, se retrouve dans les embryons femelles dans les organes suivants :

a) dans les cordons sinusaires allant à la rencontre des canaux de Wolff et de Müller.

b) dans la paroi urétrale proprement dite ;

c) dans la portion vaginale du sinus.

Elle est donc, également chez ces fœtus femelles, une propriété de l'épithélium du sinus uro-génital et de ses dérivés (1).

Glandes accessoires.

L'injection d'une hormone œstrogène à la souris en gestation a déterminé chez les embryons de sexe femelle, le développement à des degrés divers, des glandes accessoires qui sont normalement l'attribut des mâles.

(1) Ici aussi le problème de la délimitation de cette réaction se pose comme il se posait chez le mâle (voir p. 108). L'épithélium wolffien, qui est au contact du sinus, n'est pas modifié, il ne possède donc pas cette propriété de métaplasie ; mais sous les assises basales de l'utérus on distingue des couches de cellules en métaplasie. Sans que nous puissions en apporter ici la preuve, de nombreux arguments nous conduisent à considérer que ces cellules ne sont pas des cellules müllériennes mais qu'elles sont des éléments provenant du sinus uro-génital.

a) *Vésicules séminales*. — Elles font défaut chez toutes les femelles actuellement étudiées, sauf chez l'une d'entre elles où l'on trouve une ébauche rudimentaire de la vésicule séminale droite. Chez ce dernier animal (femelle n° 441), un peu au-dessous du point où le canal de Wolff droit (partie inférieure) apparaît dans les coupes, ce canal émet sur sa face latérale gauche un petit bourgeon ; ce bourgeon remonte du côté interne du canal pendant un trajet d'une quarantaine de microns, puis s'oblitére. On distingue une cavité à son intérieur ; on a donc là une petite ébauche d'une vésicule séminale rudimentaire. On ne trouve rien de semblable le long du trajet du canal de Wolff gauche.

b) *Glandes coagulantes*. — Chez la plupart des animaux, on distingue deux bourgeons qui se détachent du milieu de la paroi dorsale de l'urètre, un peu au-dessus du point où s'abouchent dans ce canal, les cordons qui relient au sinus les voies génitales. Ces deux bourgeons remontent entre l'urètre et l'utérus sous forme de deux cordons épithéliaux cylindriques. Leur hauteur, mesurée d'après l'épaisseur des coupes sériées varie entre 100 et 200 μ suivant les animaux. Ces deux bourgeons occupent donc exactement la position des glandes coagulantes de la souris mâle normale à la naissance. Ils tirent leur origine du même point de l'urètre et suivent le même trajet que les glandes coagulantes du mâle. Nous pensons pour ces raisons qu'ils sont leur homologue exact.

L'épithélium de ces glandes coagulantes a, chez les femelles, le type morphologique qu'a pris l'épithélium de tous les dérivés du sinus uro-génital ; il a subi la transformation, la métaplasie qui a affecté toutes les cellules du sinus : ses éléments constitutants sont des cellules éosinophiles présentant des mitoses fréquentes et dépourvues de glycogène.

Chez les autres femelles les glandes coagulantes ne sont pas aussi nettement individualisées : au point où les cordons du sinus se détachent de la paroi dorsale de l'urètre, on voit leur base émettre des diverticules, sortes de bourgeons latéraux ; après s'être détachés de cette partie basale, ceux-ci remontent plus ou moins haut dans la direction et en suivant le trajet des glandes coagulantes des mâles normaux. S'agit-il là de véritables glandes coagulantes fusionnées partiellement, sur la partie inférieure de leur trajet, avec les cordons du sinus, ou bien ces bourgeons ne représentent-ils que

de simples évaginations des cordons ? Nous ne pouvons répondre à cette question et l'homologie exacte de ces formations reste incertaine.

c) *Ebauches prostatiques*. — A l'emplacement qu'occupent les ébauches prostatiques de la souris mâle nouveau-née, on trouve chez ces femelles de nombreux bourgeons épithéliaux qui sans être aussi développés que ceux du mâle n'en sont pas moins individualisés ; leur longueur atteint fréquemment $200\ \mu$ et dépasse même ce chiffre chez certains individus. Rappelons que les ébauches prostatiques que l'on trouve chez la souris femelle nouveau-née ont la forme de petits bourgeons arrondis, dont la longueur ne dépasse pas une trentaine de μ .

L'épithélium de ces bourgeons prostatiques est formé de cellules éosinophiles qui ont pris en général les caractères de l'épithélium du sinus. Cependant chez quelques animaux les noyaux sont colorés d'une façon plus intense que ceux des cellules urétrales proprement dites.

Chez la plupart de ces femelles, on distingue, comme chez les mâles normaux, des bourgeons prostatiques ventraux, latéraux et latéro-dorsaux. Les bourgeons ventraux et latéraux sont les plus nombreux et les plus développés.

Nous avons observé et décrit en mai 1939 la présence de ces bourgeons prostatiques ventraux et latéraux chez trois femelles nouveau-nées, provenant de deux portées distinctes dans lesquelles la mère avait reçu des injections de dihydrostilboestrol. Nous avons écrit à ce sujet : « la taille de ces formations, la coloration et l'aspect de leurs cellules qui présentent de très nombreuses mitoses, leur emplacement, les distinguent des glandes urétrales proprement dites et les rapprochent des bourgeons prostatiques du mâle. Nous rapportons ce phénomène à une coïncidence et non à l'action du stilboestrol injecté ». Les expériences identiques effectuées depuis la date de cette publication, sur des lignées sélectionnées de souris, où les bourgeons prostatiques sont rudimentaires, nous permettent aujourd'hui de conclure qu'il y a eu réellement une stimulation des ébauches prostatiques femelles, consécutive à l'injection d'hormone œstrogène à la mère gestante. La présence constante de ces bourgeons chez tous les animaux provenant de mères injectées appartenant aux diverses lignées sur lesquelles nous expérimentons, exclut l'hypothèse de la simple coïncidence.

Glandes de Cowper.

Elles s'abouchent bilatéralement dans l'urètre après son passage sous la symphyse ; chez beaucoup de femelles elles sont aussi développées que chez les mâles. Leurs cellules épithéliales présentent de nombreuses mitoses.

Tubercule génital.

Il est peu modifié ; une légère différence existe cependant, par rapport aux témoins, dans la position relative de l'urètre : chez les femelles normales, à la base du tubercule génital, les faces latéro-dorsales de l'urètre s'étirent sur les côtés en se reliant à l'épiderme cutané, et l'urètre est ouvert à l'extérieur (ouverture uro-génitale) dès la base du tubercule. Ici, chez quelques animaux, rien de semblable : cet étirement latéral n'existe pas ; l'urètre pénètre à l'intérieur du tubercule génital en formant d'abord un conduit clos qui ne s'ouvre sur sa face ventrale qu'au voisinage de l'extrémité du tubercule. L'ouverture uro-génitale fait donc défaut à la base du tubercule génital, constatation déjà indiquée par l'examen macroscopique de ces nouveau-nés.

**II. — Injections de dihydrostilbœstrol
à la souris en gestation.**

Nous ne pouvons apporter ici qu'un bref résumé des effets produits sur la différenciation sexuelle des embryons par l'injection de dihydrostilbœstrol à la souris gestante. Le compte rendu détaillé de ces expériences sera publié ailleurs ; seuls les résultats les plus importants obtenus dans ces recherches seront relatés ci-dessous :

1^o Des doses élevées de dihydrostilbœstrol produisent des effets nocifs sur l'évolution de la gestation, sensiblement analogues à ceux produits par l'œstradiol.

2^o L'injection de 1 à 2 mgr. au 13^e ou au 14^e jour est cependant compatible avec la poursuite de la gravidité : dans ces conditions les effets œstrogènes produits par cette substance sont extrêmement marquées :

a) Chez les femelles les cornes utérines (photographies A, plan-

che IX) et l'utérus ont subi une stimulation extrêmement intense, le cordon vaginal est dilaté.

b) Les canaux de Müller des mâles persistent et ont subi une accélération de développement très marquée ; l'épithélium est élevé, ses cellules sont souvent en mitose, les couches enveloppantes musculaires et conjonctives sont hypertrophiées (photographie B, planche X). Chez beaucoup d'animaux l'ostium, les trompes, les cornes utérines et le corps de l'utérus sont présents, complètement développés. Les photographies C à G de la planche X mettent en évidence les cornes utérines et l'utérus du mâle nouveau-né n° 485, provenant d'une mère ayant reçu 0,5 mgr. de dihydrostilbœstrol le 13^e et le 17^e jour de la gestation.

c) On observe au niveau des extrémités inférieures des gonoductes les mêmes transformations que nous avons décrites chez les animaux provenant de mères cestrinisées : les cordons sinusaires mettant en relation les canaux de Müller avec la paroi dorsale du sinus sont fortement hypertrophiés (figure n° 24), les deux branches de l'utricule prostatique allongées et incurvées rejoignent la face dorsale de l'urètre en formant un pont épithélial largement incurvé en fer à cheval.

d) Dans la paroi dorsale du sinus il se constitue une ébauche vaginale.

3° Dans les conditions des expériences jusqu'ici effectuées nous n'avons pas obtenu d'effets à caractère intersexuel sur les glandes génitales ; les testicules des mâles restent accolés à la base des reins, en position typiquement femelle, mais l'examen histologique ne révèle pas de traces d'intersexualité ; les ovaires des femelles ont subi une accélération de développement remarquable : la glande est hypertrophiée, la prolifération corticale épaisse et intense, les gonies sont très développées et les ovocytes les plus internes sont déjà entourés par une assise de cellules cubiques représentant la première couche folliculaire.

4° Avec les doses utilisées (1 à 2 mgr.) dans ces expériences, nous n'avons observé qu'une très légère inhibition du développement des canaux de Wolff et des glandes annexes des fœtus mâles ; certains bourgeons prostatiques du lobe ventral sont beaucoup moins développés que ceux des mâles normaux, mais les lobes latéro-dorsaux sont bien développés ; on observe en outre une certaine irrégularité dans la disposition des bourgeons.

5° Nous avons enfin observé, consécutivement aux injections de dihydrostilboestrol, des effets d'apparence anormale chez les fœtus de sexe femelle : disparition de la capsule ovarienne, persistance de tronçons plus ou moins importants des canaux de Wolff, dilatation de leurs extrémités inférieures, inhibition légère du cloison-



FIG. 24. — Section histologique de l'urètre, au niveau de la région prostatique, chez l'embryon femelle de Souris, N° 469 A provenant d'une mère ayant reçu 1 mgr. de dihydrostilboestrol pendant la gestation.

Une lame incurvée de tissu épithélial du sinus uro-génital (c. s. C. M. et c. s. C. W.) réunit les canaux de Müller et de Wolff (C. W.) à l'urètre (Ur.). Sur les faces latérales et ventrale de l'urètre on aperçoit de nombreux bourgeons prostatiques (b. pr. l. et b. pr. v.) en croissance active.

nement de la partie supérieure du sinus uro-génital, et surtout développement chez ces fœtus femelles d'ébauches de glandes coagulantes et de bourgeons prostatiques : ce dernier phénomène est très accusé et très constant chez les divers fœtus de sexe femelle que nous avons examinés histologiquement. La figure n° 24 représente l'état de développement des bourgeons prostatiques ventraux et latéraux d'une souris femelle nouveau-née (n° 469) provenant

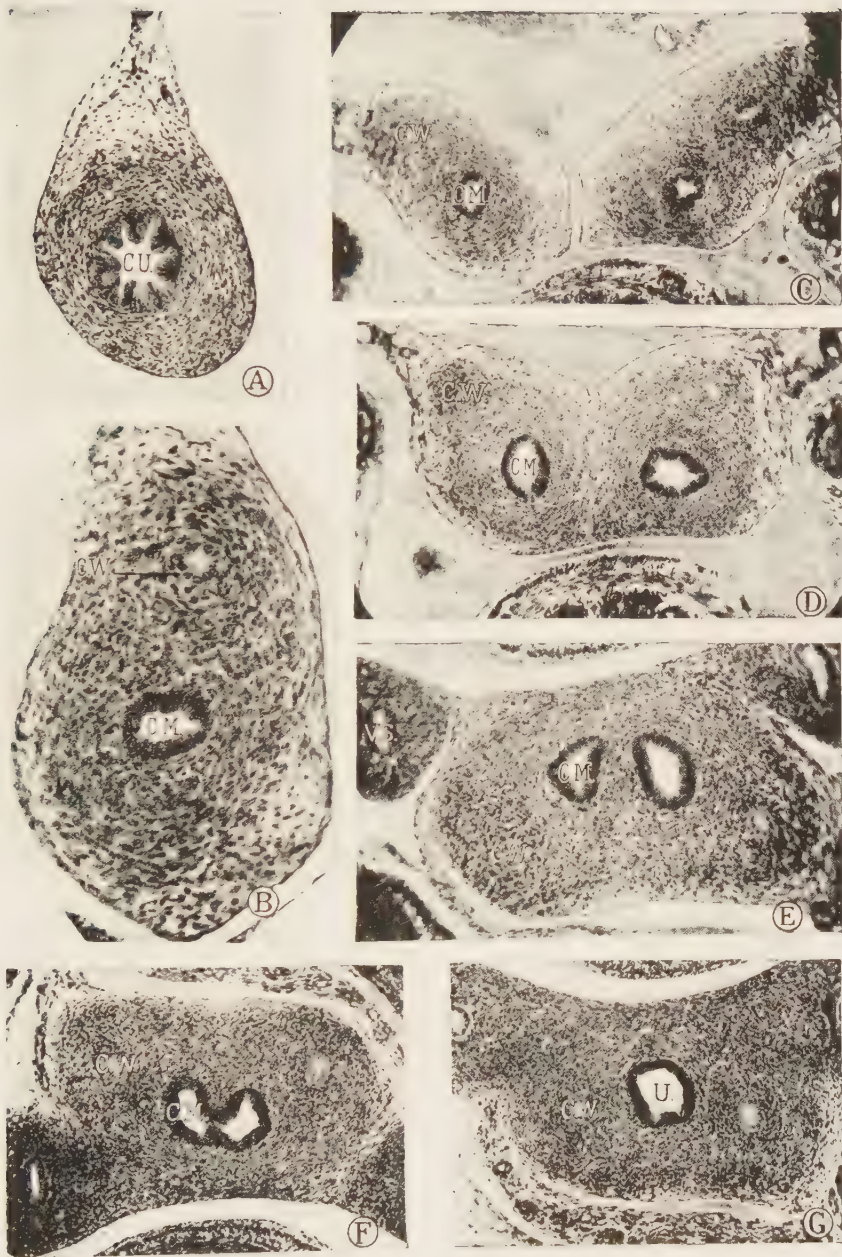


Planche X. — Microphotographies de sections histologiques du tractus génital de fœtus de Souris provenant d'une mère ayant reçu 2 mgr. de dihydrostilboestrol pendant la gestation ;

A : section transversale d'une corne utérine de la femelle N° 469 montrant l'hyperdéveloppement de l'hépithélium et des couches musculaires (Gr. = 85).

B-G : section transversale des gonoductes du mâle féminisé N° 485, montrant le développement des canaux de Müller et leur réunion en un corps utérin.

(C.M. : canal de Müller ; C.U. : corne utérine ; C.W. : canal de Wolff ; V.S. : vésicule séminale ; U, utérus). (B : Gr. = 140 ; C-G, Gr. = 70).

d'une mère ayant reçu 1 mgr. de dihydrostilbœstrol pendant la gestation : on distingue dans cette section transversale cinq bourgeons prostatiques ventraux dont les cellules présentent de très nombreuses mitoses. Le grand nombre de divisions cellulaires paraît témoigner d'une stimulation intense, beaucoup plus forte que celle qui se produit chez les fœtus femelles provenant de mères ayant reçu de l'œstradiol. Il faut également noter que la disposition de ces bourgeons n'est pas aussi régulière et symétrique que celle qui est réalisée chez le mâle normal.

Ainsi, dans l'ensemble, les effets produits par les injections de dihydrostilbœstrol à la souris gestante, sont analogues à ceux que l'on observe consécutivement à l'injection de dipropionate d'œstradiol.

Appendum.

Comme dans le cas des hormones androgènes, nous avons cherché à obtenir l'intersexualité chez la souris mâle par injection directe des substances œstrogènes dans le fœtus *in utero*. L'injection des hormones femelles à travers la paroi utérine a le plus souvent déterminé l'avortement, la mort ou la résorption des fœtus et, à l'heure actuelle, peu de résultats ont été obtenus. Nous rapporterons seulement ici les effets féminisants faibles obtenus dans une de ces expériences : une laparotomie a été effectuée au stade de 15 jours 11 heures de la gestation chez une souris d'une lignée non sélectionnée : la corne utérine gauche renfermait 4 embryons qui reçoivent chacun sous la peau de la partie postérieure du corps une injection de $\frac{1}{200}$ à $\frac{1}{100}$ de cm^3 d'une solution de dipropionate d'œstradiol à 10 milligrammes par cm^3 . Les embryons de la corne utérine droite ne sont pas injectés. Après suture de la paroi abdominale et du plan musculaire, les deux bords de l'incision cutanée sont fixés et maintenus rapprochés par des agrafes. Au 20^e jour, cette femelle opérée met bas 4 petits vivants ; elle est alors sacrifiée : dans sa corne utérine droite il ne persiste qu'un fœtus mort ; les 4 fœtus de la corne utérine gauche sont vivants, mais n'ont pas été expulsés ; leurs placentas sont solidement fixés à la paroi utérine. Parmi ces 4 fœtus, 3 étaient de sexe mâle : deux d'entre eux étaient normaux, le troisième possédait des testicules qui n'étaient qu'à

de mi descendus et ses vésicules séminales étaient de taille réduite. Le quatrième fœtus était de sexe femelle et l'effet de l'injection se traduisait par le développement des mamelons de la dernière paire pectorale et de la dernière paire inguinale.

Conclusions du chapitre II de la première partie.

L'injection d'hormones œstrogènes (dipropionate d'œstradiol, dihydrostilbœstrol) à la souris en gestation provoque des modifications de la différenciation sexuelle des embryons des deux sexes :

A. *Chez les mâles*, consécutivement à l'injection de telles substances on observe :

1° Le développement prématuré des mamelons : les 5 paires sont présentes chez plusieurs nouveau-nés.

2° Le maintien des testicules en position typiquement femelle, à la base des reins ; dans les conditions des expériences jusqu'ici réalisées ces glandes génitales ont conservé la structure testiculaire ; des vestiges d'un cortex rudimentaire ont, cependant, été observés à la surface du testicule de trois nouveau-nés.

3° Le développement de portions plus ou moins étendues des canaux de Müller : quelques mâles possèdent des voies génitales femelles absolument complètes (ostium, trompes, cornes utérines et corps utérin). Comme chez la souris mâle normale les canaux de Müller sont mis en relation avec l'urètre par un massif épithélial plein qui se bifurque en deux branches qui vont rejoindre séparément la paroi dorsale de l'urètre. Mais ce cordon bifurqué qui est l'homologue exact de l'utricule prostatique de la souris mâle normale a réagi à l'injection hormonale par un fort accroissement de ses dimensions, et une métaplasie de son épithélium, allant de pair avec une forte hypertrophie de ses éléments.

4° Une atrophie plus ou moins considérable des canaux de Wolff (pouvant aller jusqu'à la disparition presque totale de toute la partie médiane des canaux) et des glandes annexes mâles (chez quelques fœtus les vésicules séminales, les glandes coagulantes sont absentes, les bourgeons prostatiques sont rudimentaires).

5° Une métaplasie et une prolifération des éléments cellulaires constituant les parois épithéliales du sinus uro-génital, aboutissant à la constitution d'un épithélium pavimenteux stratifié.

6° Le cloisonnement du sinus uro-génital : un étranglement longitudinal donne naissance à un cordon vaginal dorsal et un urètre femelle ventral.

7° Une féminisation des organes génitaux externes qui acquièrent la morphologie caractéristique des genitalia externes de la femelle normale à la naissance (persistance de l'ouverture uro-génitale primitive et absence de formation de l'urètre pénien).

Ainsi s'édifie chez ces « mâles féminisés » un tractus génital interne double, mâle et femelle, caractérisé par la juxtaposition et le développement, souvent complets, du système wolffien et du système müllérien ; en outre, les ébauches bipotentielles (sinus uro-génital, ébauche des organes génitaux externes) des embryons mâles ainsi transformés acquièrent une morphologie entièrement du type femelle. Dans quelques cas cependant, l'inversion de leur histogénèse n'a pas été aussi totale et une structure intermédiaire entre le type mâle et le type femelle a pris naissance. L'appareil génital de tels fœtus présente alors un assemblage d'organes de type mâle, femelle, et de type intermédiaire, c'est-à-dire des caractères d'amphisexualité et d'intersexualité.

B. Chez les femelles, l'effet des injections se traduit par :

1° Un développement prématuré des mamelons : les 5 paires sont présentes, à la naissance, chez plusieurs individus.

2° Des modifications de la morphologie des gonades qui conservent cependant une structure fondamentalement ovarienne.

3° L'absence de formation de la bourse ovarienne.

4° Une forte stimulation du développement des canaux de Müller.

5° La persistance de portions plus ou moins importantes des canaux de Wolff.

6° Le développement de la plupart des glandes annexes (en particulier des glandes coagulantes et des diverses ébauches prostatiques) ; ce développement est assez limité.

7° L'absence de cloisonnement de la partie supérieure du sinus uro-génital.

8° La métaplasie et la prolifération des éléments cellulaires constituant les parois épithéliales du sinus uro-génital. Ce phénomène est beaucoup plus accusé que chez les fœtus de sexe mâle.

9° L'hyperdéveloppement des cordons sinusaires (correspondant aux branches de l'utricule prostatique du mâle) mettant en relation les canaux de Müller avec les diverticules latéraux de la paroi dorsale du sinus.

10° Des modifications de la partie inférieure du sinus uro-génital et des organes génitaux externes rappelant certaines des transformations produites par l'action des substances androgènes.



CHAPITRE III

Modification de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par injection simultanée d'une hormone androgène et d'une hormone œstrogène à la mère en gestation.

Ce sont les problèmes posés par les résultats expérimentaux rapportés dans les deux chapitres précédents qui nous ont amenés à entreprendre les expériences que nous allons exposer :

D'une part nous avons montré que l'injection d'une hormone œstrogène à la souris gestante déterminait chez les embryons mâles l'inhibition du développement des canaux de Wolff et des glandes annexes. Deux interprétations se présentent pour rendre compte du faible développement de ces voies génitales mâles : *a)* cette inhibition résulte de l'action directe de l'hormone œstrogène introduite ; *b)* cette inhibition est la conséquence indirecte de la suppression de la libération de la substance embryonnaire présumée, qui est normalement responsable de l'évolution de ces voies génitales mâles (ou d'une « inhibition » de ses effets). L'introduction simultanée, dans la circulation embryonnaire, d'une hormone androgène et d'une hormone œstrogène devait, semble-t-il, permettre de faire une discrimination entre ces deux hypothèses : Si, lorsque l'hormone androgène existe en quantité suffisante, les canaux de Wolff se développent malgré la présence d'une dose élevée d'hormone œstrogène, nous aurons là un argument en faveur de la seconde interprétation. Nous verrons que l'expérience a confirmé cette manière de voir et qu'il est très vraisemblable que l'action inhibitrice de l'hormone femelle sur le développement des voies mâles n'est qu'indirecte. La démonstration définitive du mécanisme indirect d'action ne peut cependant être encore fournie.

D'autre part, les expériences précédentes nous ont montré que le

sinus uro-génital pouvait être modelé (dans les deux sexes) dans le sens mâle par une action androgène, dans le sens femelle par une action œstrogène. La question se posait donc de savoir comment allait réagir cette ébauche lorsqu'elle serait expérimentalement mise en présence des deux hormones ; le même problème existait pour l'ébauche indifférenciée des organes génitaux externes : laquelle des deux hormones allait-elle l'emporter pour modeler ces ébauches vers un type sexuel donné ? L'une des hormones allait-elle entraver l'action de l'autre ; y aurait-il une sorte de « dominance quantitative » ou l'une des substances introduites aurait-elle des effets irréversibles ?

C'est la réponse à quelques-unes de ces questions multiples que l'on trouvera dans les lignes qui suivent.

Conditions expérimentales.

L'hormone androgène utilisée est le propionate de Testostérone (solution à 50 milligrammes par cm^3 dans l'huile d'olive pure) ; l'hormone œstrogène est le dipropionate de l'Œstradiol (solutions à 10 et à 15 milligrammes par cm^3 dans l'huile d'olive pure). Ces deux hormones sont mélangées, dans des proportions variables, au moins plusieurs heures avant l'injection.

Les mélanges suivants ont été préparés :

Mélange A : 1 cm^3 contient 25 milligrammes de propionate de Testostérone + 5 mgr. de dipropionate d'Œstradiol.

Mélange B : 1 cm^3 contient 12,5 mgr. de propionate de Testostérone + 7,5 mgr. de dipropionate d'Œstradiol.

Mélange C : 1 cm^3 contient 10 mgr. de propionate de Testostérone + 8 mgr. de dipropionate d'Œstradiol.

Mélange D : 1 cm^3 contient 25 mgr. de propionate de Testostérone + 6 mgr. de dipropionate d'Œstradiol.

Mélange E : 1 cm^3 contient 12,5 mgr. de propionate de Testostérone + 11,25 mgr. de dipropionate d'Œstradiol.

Mélange F : 1 cm^3 contient 25 mgr. de propionate de Testostérone + 7,5 mgr. de dipropionate d'Œstradiol.

Les quantités de ces mélanges, administrées à chaque injection sous-cutanée, ont été de $1/8$, $1/4$ ou $1/2 \text{ cm}^3$. L'injection est faite

en introduisant l'aiguille sous la peau de la nuque ; la totalité de la quantité à injecter est administrée à l'animal puis (tout en comprimant la peau au niveau de l'injection), on facilite la diffusion de la solution huileuse par un massage répété de la région dorsale répartissant sur toute l'étendue de la région médianedorsale, l'amas huileux localisé et accumulé primitivement au niveau de l'injection. On évite de cette façon que l'hormone puisse s'échapper sous l'effet de la pression des tissus, au point d'entrée de l'aiguille ; dans quelques expériences une seule injection a été faite ; dans les autres les injections ont été renouvelées, à trois ou quatre jours d'intervalle.

Le tableau n° VII résume les conditions des expériences : L'âge des animaux au moment des injections et la dose injectée à la mère sont indiqués dans les trois colonnes correspondant aux injections successives. Les portées sont disposées de telle sorte que la dose totale d'hormone œstrogène injectée à la mère va en croissant du haut du tableau vers le bas. Pour simplifier la lecture et alléger le tableau nous avons représenté chaque hormone par une lettre : T = propionate de Testostérone et O = dipropionate de l'Œstradiol. Les numéros assignés à chacun des embryons correspondent au numéro des prélèvements ; ils seront utilisés dans les tableaux suivants pour permettre au lecteur de retrouver le traitement qui a été administré à la mère dont provient l'embryon. Enfin nous avons également fait figurer dans ce tableau le numéro du prélèvement des organes génitaux et des diverses glandes endocrines de la mère car les modifications apportées par l'injection simultanée de ces deux hormones font l'objet d'un travail séparé et d'une autre publication. (En tête du tableau sont placées deux portées pour lesquelles la date de fécondation de la mère n'est pas connue. Les stades auxquels ont été effectuées les injections sont donc indiqués en jours écoulés avant la parturition.)

Effets généraux des injections.

a) Sur la mère :

Les modifications apportées par ces injections d'hormone androgène et d'hormone œstrogène sur le tractus génital de la souris gestante seront étudiées dans un autre travail ; nous nous contenterons de signaler ici que l'on observe dans les diverses parties de l'appareil génital des femelles ainsi traitées, des effets masculini-

TABLEAU N° VII

Injections simultanées de propionate de Testostérone (T) et de dipropionate d'œstradiol (O) à la souris en gestation.

No des Portées	Dose totale injectée à la mère	Age des embryons et dose d'hormone injectée à la mère au moment			Age des embryons au moment du sacrifice	Nombre, sexe, état et poids (mgr.) des embryons au moment du sacrifice	Désignation des embryons N° du prélèvement	Désignation de la mère
		de la 1 ^{re} injection	de la 2 ^e injection	de la 3 ^e injection				
1	2,5 mgr. T. + 2 mgr. O.	9 jours avant la parturition			nouveau-nés	1 fœtus mort-né 4 fœtus lysés dans l'utérus		
2	5 mgr. T. + 4 mgr. O.	2 jours avant la parturition			nouveau-nés	1 ♂ vivant quelques fœtus à demi développés	538	537
3	6,25 mgr. T. + 3,75 mgr. O. (mélange B)	5 jours avant la parturition				1 ♂ vivant 1.190 mgr. + quelques fœtus morts	526	
4	3,25 mgr. T. + 0,75 mgr. O.	9 j. 12 h.			49 j. 10 h.	résorption		661
5	6,25 mgr. T. + 1,25 mgr. O.	7 j. 14 h.			18 j. 10 h.	résorption		658
6	6,25 mgr. T. + 1,25 mgr. O. (mélange A)	11 j. 9 h.			48 j. 19 h.	1 ♂ vivant 804 mgr. 1 ♀ lysée 524 mgr. 1 ♀ lysée non pesé 1 ♂ vivant 758 mgr. 1 fœtus lysé 674 mgr. 1 ♀ vivante 737 mgr. 1 ♂ vivant 798 mgr. 1 ♀ vivante 715 mgr.	490 non prélevé non prélevé 491 non prélevé 492 493 494	489
7	12,5 mgr. T. + 2,5 mgr. O. (mélange A)	13 j. 19 h.-14 j. 19 h. 6,25 mgr. T. + 1,25 mgr. O.	16 j. 14 h.-17 j. 14 h. 6,25 mgr. T. + 1,25 mgr. O.		19 j. 17 h.-20 j. 17 h.	1 ♀ vivante 1.130 mgr. 1 ♀ vivante 1.070 mgr. 1 fœtus lysé 520 mgr. 1 ♀ vivante 1.120 mgr. 1 ♀ vivante 770 mgr.	682 683 non prélevé 684 685	681

8	25 mgr. T. + 5 mgr. O. (mélange A)	13 j. 15 h.-14 j. 19 h. 12,5 mgr. T. + 2,5 mgr. O.	10 j. 14 h.-17 j. 14 h. 12,5 mgr. T. + 2,5 mgr. O.	20 j. 10 h.-24 j. 10 h.	1 ♂ vivant 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♂ vivant	1. mors autolysés et, puis non prélevés 1.212 mgr. 1.266 mgr. 937 mgr. 1.116 mgr.	686
9	25 mgr. T. + 7,5 mgr. O. (mélange F)	11 j. 18 h. 12,5 mgr. T. + 3,75 mgr. O.	15 j. 15 h. 12,5 mgr. T. + 3,75 mgr. O.	20 j. 9 h.	1 f. mort très petit, non pesé 1 f. complètement autolysé 1 ♂ vivant 877 mgr. (nouveau-né) 1 ♀ a demi dévorée 1 ♀ morte 1 ♂ morte 1 ♂ mort, lysé	non prélevé non prélevé 782 783 784 785 786	781
10	9,375 mgr. + 8,436 mgr. O.	9 j. 10 h.-10 j. 10 h. 4,687 mgr. T. + 4,218 mgr. O.	12 j. 17 h.-13 j. 17 h. 4,687 mgr. T. + 4,218 mgr. O.	Expulsion de fœtus totalement autolysés, le vingtième jour.			
11	12,5 mgr. T. + 14,25 mgr. O.	10 j. 15 h. 6,25 mgr. T. + 5,625 mgr. O.	13 j. 15 h. 6,25 mgr. T. + 5,625 mgr. O.	Expulsion de fœtus totalement autolysés, le vingtième jour.			
12	12,5 mgr. T. + 14,25 mgr. O.	13 j. 8 h. 6,250 mgr. T. + 5,625 mgr. O.	15 j. 16 h. 6,250 mgr. T. + 5,625 mgr. O.	19 j. 18 h.	1 ♀ vivante 1 ♂ vivant 1 f. mort autolysé 1 ♂ morte récemment 1 f. mort autolysé	913 mgr. 963 mgr. 882 mgr. 1.005 mgr. 893 mgr.	842 843 844 845 846
13	15,625 mgr. T. + 14,062 mgr. O. (mélange E)	11 j. 15 h.-12 j. 15 h. 6,25 mgr. T. + 5,625 mgr. O.	14 j. 15 h.-15 h. 15 h. 6,25 mgr. T. + 5,625 mgr. O.	17 j. 15 h.-18 j. 15 h. 3,125 mgr. T. + 2,8125 mgr. O.	1 ♂ vivant 1 ♀ vivante 1 ♂ vivant 1 ♂ vivant 1 ♂ vivant 1 ♀ vivante 1 ♂ mort autolysé non p.sé	920 mgr. 1.067 mgr. 787 mgr. 735 mgr. 784 mgr. 836 mgr. 949 mgr.	759 760 761 762 763 764 765
14	15,625 mgr. T. + 14,062 mgr. O.	12 j. 8 h. 6,25 mgr. T. + 5,625 mgr. O.	14 j. 16 h. 6,25 mgr. T. + 5,625 mgr. O.	17 j. 16 h. 3,125 mgr. T. + 2,8125 mgr. O.	1 ♂ vivant 3 fœtus nécrosés non pesés	953 mgr.	848

sants et des effets féminisants : L'effet masculinisant le plus typique obtenu est l'hypertrophie du clitoris ; le repli balano-préputial de cet organe se clive et on aperçoit dans sa couche interne la naissance des ébauches d'odontoides ; la présence de doses élevées de dipropionate d'œstradiol ne paraît pas affecter, en aucune façon, cette évolution dans le sens mâle.

Le vagin de toutes les femelles ayant reçu des doses élevées de propionate de testostérone est mucifié ; chez les autres on observe tantôt la mucification, tantôt la kératinisation. Dans les cornes utérines l'épithélium est bien développé et forme dans la lumière des replis extrêmement nombreux figurant chez plusieurs animaux une dentelle utérine. Les ovaires, dont le centre est occupé par de vastes lacunes, contiennent des corps jaunes d'apparence normale ou plus ou moins régressés et de nombreux follicules en dégénérescence.

b) *Sur l'évolution de la gestation :*

Des doses très élevées d'hormones ont pu être injectées sans interrompre dans la plupart des cas l'évolution de la gestation. Nous citerons l'exemple des portées n° 9 et 12 dont les mères avaient reçu respectivement 25 mgr. de propionate de testostérone + 7,5 mgr. de dipropionate d'œstradiol dans un cas, et 15,625 mgr. de propionate de testostérone + 14,062 mgr. de dipropionate d'œstradiol, dans le second (Il suffira de rappeler que ce n'est qu'exceptionnellement que nous avons obtenu la continuation de la gestation avec des doses d'œstradiol atteignant 7,5 mgr. injectées seules). Dans la plupart des cas les fœtus et les placentas restent vivants et attachés à l'utérus jusqu'au terme. Enfin, fait extrêmement important, dans quelques cas la parturition a pu s'effectuer : c'est ainsi que dans la portée n° 9, le 20^e jour (stade de 19 j. 9 h. de la gestation), la femelle a mis bas un nouveau-né, vivant, s'agitant et se comportant exactement comme un nouveau-né normal ; quelques heures après un autre petit naissait mais il était dévoré par sa mère. Cette femelle avait reçu 7,5 mgr. de dipropionate de l'œstradiol + 25 mgr. de propionate de testostérone. Or nous avons signalé dans le chapitre II de la première partie que nous n'avions jamais pu obtenir de parturition chez les femelles qui avaient reçu des doses supérieures à 2 mgr. 5 de dipropionate d'œstradiol. Tout se passe donc comme si, pour la plupart des effets que nous venons de mentionner, l'hor-

l'hormone mâle avait exercé un effet « antagoniste » ou « inhibiteur », vis-à-vis de certains effets de l'hormone œstrogène. Qu'un tel antagonisme ne soit qu'apparent ou indirect, et quel qu'en soit son mécanisme, l'injection simultanée de l'hormone mâle n'en masque pas moins beaucoup des réactions que l'hormone œstrogène provoque à elle seule.

c) Sur le développement des embryons.

En dehors des modifications de la différenciation sexuelle qui feront l'objet d'une étude détaillée dans ce chapitre, les injections combinées d'hormone androgène et œstrogène ont des répercussions importantes sur le développement des embryons : Au point de vue macroscopique un des effets les plus marquants est le faible développement des fœtus. Les nouveau-nés ou les fœtus provenant de mères ainsi traitées sont d'une maigreur frappante et l'examen de la colonne 7 du tableau indique que, pour chaque stade de la gestation auquel a eu lieu le sacrifice, le poids des fœtus est bien inférieur au poids normal. Nous citerons comme exemple les poids fréquents de 700 à 800 mgr. au vingtième jour de la gestation (les poids correspondant pour des fœtus normaux s'étagent entre 1.000 et 1.200 mgr.). A côté de ces fœtus vivants, mais peu développés on trouve fréquemment dans la même portée des fœtus morts, à un stade plus ou moins précoce, comme il en existe dans les portées provenant de mères ayant reçu une seule des deux hormones. Souvent ces fœtus sont minuscules, d'aspect blanchâtre, autolysés, plongés dans une cavité amniotique distendue par un liquide. En général de tels fœtus sont attachés à un placenta vivant, aussi développé que le placenta des autres embryons vivants, et fortement fixé à la muqueuse utérine. Bien que le développement de la plupart des fœtus se poursuive jusqu'à terme, plusieurs d'entre eux ne présentent pas moins des symptômes qui traduisent des altérations importantes de leur système nerveux central ; la plupart restent immobiles et bien qu'ils réagissent par un mouvement de l'ensemble du corps, à une piqure ou une pression, ces réactions sont souvent très peu accusées. Enfin, beaucoup de ces fœtus arrivent à terme avec les yeux ouverts ; c'est là un effet extrêmement curieux que nous avons déjà rencontré chez les descendants de mères ayant reçu des injections de dipropionate d'œstradiol.

L'examen histologique de tels animaux permet de comprendre

L'origine des manifestations particulières notées d'après le simple examen microscopique : la totalité du système nerveux central présente des lésions extrêmement importantes : même dans les cas où les foetus réagissaient à une piqûre, on constate sur les sections microscopiques une lyse avancée des cellules de la moelle épinière : la plupart des noyaux sont restés petits ou sont en pycnose, les cellules et les fibres présentant divers stades de dégénérescence. Il est cependant des cas (animal n° 782 par exemple) où la moelle ne présente pas de lésion histologiquement décelable bien que la mère de tels foetus ait reçu des doses d'hormone considérables. — Dans quelques cas la lyse n'intéresse pas seulement la moelle épinière, mais s'étend à d'autres tissus ; les épithéliums des voies génitales en particulier sont détachés des parois conjonctives sous-jacentes et forment des replis dans la lumière ; les foetus présentant ces altérations étaient vraisemblablement morts dans l'utérus quelques heures avant le sacrifice de la mère, mais nous avons cependant observé ces aspects dégénératifs chez des animaux qui avaient réagi par des mouvements de l'ensemble du corps, à une piqûre avant leur sacrifice.

Enfin, lorsque les doses injectées à la mère sont très élevées (cas des portées n° 9 et n° 12 par exemple) tous les embryons présentent un œdème extrêmement marqué du tissu conjonctif ; cet état œdémateux s'observe dans la plupart des organes : il est en particulier bien marqué dans le tissu conjonctif sous-cutané dont l'épaisseur devient alors anormale. Il est bien visible au niveau des villosités intestinales où le mésenchyme lâche forme une zone caractéristique autour des vaisseaux de l'axe de la villosité ; il se retrouve également dans la partie intertubulaire des testicules, dans le tissu conjonctif de la vessie et dans la zone centrale du rein où les divers tubules collecteurs, les branches ascendantes et descendantes de HENLE sont dispersées dans un mésenchyme lâche semé de très nombreuses lacunes.

Le rein présente une autre modification très accusée : cet organe est le siège d'une hypérémie marquée : les capillaires sont extrêmement dilatés, distendus et isolent les uns des autres les différents éléments constituant du rein aussi bien dans la zone centrale que dans la partie corticale de l'organe ; l'aspect histologique fait penser à un état angiomateux.

Il est difficile de décider si ces divers états pathologiques des tissus

que nous venons d'examiner sont dus à la présence de doses anormalement élevées d'hormones dans la circulation de l'organisme embryonnaire ou s'ils représentent simplement la conséquence d'un état asphyxique dû à un non fonctionnement ou à un fonctionnement partiel du système placentaire ; la lyse du tissu nerveux et des divers épithéliums plaide dans ce dernier sens ; on peut se demander également si l'arrêt de développement des paupières que l'on observe n'est pas en rapport avec ces altérations ; l'examen histologique ne révèle pas de modification de la structure de l'œil, mais indique que les paupières ne se sont pas développées : les deux replis cutanés qui les représentent sont ébauchés, mais chez plusieurs animaux ils ne sont pas allés à la rencontre l'un de l'autre ; à la naissance l'œil est donc ouvert, mais en réalité, il n'a jamais été fermé par la membrane palpébrale.

Efets des injections sur la différenciation sexuelle des embryons.

Nous examinerons successivement l'effet de l'injection simultanée de l'hormone androgène et de l'hormone œstrogène, sur le développement des mamelons, des glandes génitales, des voies génitales (canaux de Wolff et de Müller), des glandes annexes, du sinus uro-génital et des organes génitaux externes. 30 animaux (foetus ou nouveau-nés) ont été examinés sur coupes sériées.

A. EFFETS DES INJECTIONS SUR LE DÉVELOPPEMENT DES MAMELONS.

Le tableau n° VIII résume l'état de développement des mamelons des animaux provenant des mères ainsi injectées (même système de notation que celui qui a été utilisé dans le tableau n° VI ; en particulier lorsqu'aucun signe + ne figure dans une case c'est que le mamelon correspondant ne s'était pas développé). La comparaison des deux tableaux (n° VIII et n° VI) met en évidence deux phénomènes frappants :

a) Lorsque les doses d'hormone mâle injectées (simultanément avec une faible dose d'œstradiol) sont faibles (inférieures à 10 mgr.) on observe un développement des mamelons des foetus des deux sexes ; mais dans ce cas les mamelons des foetus de sexe femelle sont beaucoup plus développés que ceux des foetus de sexe mâle.

b) Lorsque des doses élevées de propionate de testostérone (10 à 25 mgr.) sont injectées simultanément avec des doses faibles ou fortes d'œstradiol (5 à 15 mgr.) elles produisent un effet inhibiteur marqué sur le développement des mamelons des fœtus : chez la plupart des embryons, ou des nouveau-nés des deux sexes, seule la dernière paire des mamelons inguinaux est présente, peu développée ; et chez plusieurs individus les mamelons font totalement défaut.

Parmi les fœtus qui proviennent de mères ayant reçu des doses élevées des deux hormones (en particulier plus de 5 mgr. de dipropionate d'œstradiol), on constate que le développement des mamelons lorsqu'il existe — aussi faible soit-il, — est en général plus accentué chez les animaux de sexe femelle que chez ceux de sexe mâle. C'est ainsi que si l'on fait le total des individus appartenant aux 5 dernières portées on trouve 18 animaux dont 9 mâles, 7 femelles et 2 individus dont le sexe n'a pu être déterminé (lyse très avancée). Parmi ces 19 animaux, il y en a 8 qui sont totalement dépourvus de mamelons : ce sont 6 mâles et seulement 2 femelles. Parmi ceux qui possèdent seulement la dernière paire de mamelons inguinaux, il y a 6 femelles, 3 mâles et les 2 animaux de sexe indéterminé. Il y a là, une différence de réaction suivant le sexe qui rappelle celle que nous avons mise en évidence dans le développement des mamelons des animaux provenant de mères ayant reçu seulement du dipropionate d'œstradiol ; elle est vraisemblablement liée à la présence des sécrétions testiculaires (ou à l'absence de sécrétions ovariennes) chez les mâles d'une part, à la présence de sécrétions ovariennes (ou à l'absence de sécrétions testiculaires) chez les femelles d'autre part.

B. EFFETS DES INJECTIONS SUR LES GLANDES GÉNITALES.

Aucun état d'intersexualité véritable n'a été produit, par l'action conjuguée des hormones androgène et œstrogène, dans les glandes génitales des embryons ; ces gonades ont subi des modifications importantes dans leur développement, mais aucune d'entre elles ne peut être interprétée comme représentant une inversion du type sexuel de l'histogénèse normale. Les effets observés reproduisant surtout ceux qui s'obtiennent par l'action de l'une ou de l'autre des deux hormones, nous serons très brefs dans leur description :

a) Effets sur le développement des ovaires.

A l'autopsie des fœtus ou des nouveau-nés, on constate à l'examen à la loupe binoculaire que les ovaires sont nus ; l'examen histologique montre en effet que la capsule qui normalement enveloppe la glande fait défaut chez tous les animaux. Le mésenchyme qui, entre les deux feuillets péritonéaux, constitue normalement cet organe, est déplacé latéralement et contient les tubules de l'épididyme. Les ovaires sont réduits, plus petits que ceux des témoins, mais le cortex est bien développé et contient de nombreux ovogonies et ovocytes. Mais dans plusieurs cas (animaux n^{os} 688, 689, 494, 784 par exemple) les ovaires sont étalés, en forme de croissant, et s'étendent du côté latéro-interne ; cet étirement de la glande paraît dû à une cause mécanique, à la disposition particulière des cordons génitaux, le tissu conjonctif de l'ovaire étant, dans sa partie la plus proche du plan de symétrie de l'animal, en continuité avec le tissu conjonctif du cordon génital. Chez quelques fœtus (n^{os} 688, 689) on note d'ailleurs une interruption de la prolifération de l'épithélium germinatif (ou une réduction de la couche corticale) dans la partie latéro-externe de l'ovaire sur laquelle paraît avoir porté cet étirement.

Dans la zone centrale de l'ovaire, on observe des ovocytes anormalement développés, les plus gros sont situés dans la partie la plus interne de la glande. Enfin, le rete a pris un développement considérable ; il forme des amas importants dans la région hilaire puis se découpe en tubules, de section circulaire ou elliptique, souvent pourvus d'une lumière, qui pénètrent dans la zone centrale de l'ovaire ; dans le cas où les ovaires sont étirés latéralement, les tubules du rete s'enfoncent, en suivant une direction parallèle au grand axe de la glande, dans la région interne de l'ovaire. Ces tubules épithéliaux, dont les cellules présentent souvent des mitoses, sont séparés du cortex ovarien par des lacunes vasculaires.

En résumé, nous trouvons dans les ovaires de ces fœtus des modifications analogues à celles que nous avons décrites dans les mêmes glandes des descendants de mères ayant reçu seulement des injections de dipropionate d'œstradiol : disparition de la capsule ovarienne, étirement de l'ovaire, apparition de lacunes vasculaires, croissance anormale des ovogonies et hyperdéveloppement du rete.

b) Effets sur le développement des testicules.

Aucun signe d'intersexualité n'a été observé dans les testicules de tous les descendants des femelles ainsi injectées : aucune trace de cortex ovarien n'a pu être décelé à la surface de la glande à l'examen histologique complet des coupes sériées de toutes les gonades des fœtus mâles. Par contre, deux modifications presque constantes ont été observées : a) un œdème marqué du mésenchyme intertubulaire ; b) une réduction de la taille des tubules testiculaires, très marquée chez certains animaux (mâle n^o 782 par

exemple) et une réduction de la glande interstitielle ; ce dernier caractère est difficile à apprécier étant donné que nous n'avons pas effectué des mesures de la surface occupée par cet élément dans les diverses sections histologiques ; cependant l'examen des sections permet d'établir que ces cellules sont presque exclusivement localisées dans la région hilare du testicule, dans la zone où pénètrent les tubules du rete ; toute la partie latéro-externe de la glande en est en général dépourvue, et les tubules séminaux sont alors dispersés dans un mésenchyme lâche ; d'autre part l'aspect morphologique des îlots interstitiels est différent de l'aspect normal, les cellules sont petites, serrées les unes contre les autres, leur contour polygonal, leur noyau anguleux et à surface déprimée. Enfin, la zone cytoplasmique périnucléaire normalement granuleuse et légèrement éosinophile est remplacée ici par une grande vacuole ou plusieurs petites vacuoles. Comme dans le cas de l'ovaire, les modifications provoquées dans le testicule, par l'injection simultanée des deux hormones sont semblables à celles que produit l'œstradiol injecté seul.

C. EFFETS DES INJECTIONS SUR LES VOIES GÉNITALES (CANAUX DE WOLFF ET DE MÜLLER) DES EMBRYONS.

L'état de développement des canaux de Wolff et de Müller des embryons est indiqué dans la quatrième et cinquième colonne du tableau n° IX. Les indications qui figurent dans ces colonnes sont basées non seulement sur l'examen au binoculaire des fœtus au moment du sacrifice, mais surtout sur l'examen histologique de la totalité des coupes sériées de tous ces embryons :

1° La lecture de ce tableau indique qu'il existe une certaine variabilité dans l'état de développement des gonoductes des fœtus d'une même portée et des animaux de portée différente.

2° *Le fait fondamental mis en évidence par ces expériences, est que l'on peut provoquer le développement complet et très prononcé des deux catégories de voies génitales (canaux de Wolff et de Müller) d'un embryon, mâle ou femelle, par injection simultanée de doses très élevées de propionate de testostérone et de dipropionate d'œstradiol à la souris en gestation.*

TABLEAU N° IX
*Effets des injections d'hormones androgène et œstrogène sur le développement des glandes
et des voies génitales des embryons.*
(Etabli d'après l'examen des coupes sériees de tous les embryons.)

Dose totale d'hormone injectée à la mère	N° de l'animal	Sexe	Etat des glandes génitales	Etat des voies génitales	
				Canaux de Müller	Canaux de Wolff (et épididyme)
6,25 mgr. T. + 3,75 mgr. O.	526	♂	Testicules	Ostium, trompes et partie supérieure des canaux de Müller présentes (épithélium aplati).	Epididymes et canaux de Wolff bien développés.
	490	♂	Testicules	Incomplets : partie supérieu- re seule présente (épithé- lium souvent aplati), rudi- ment du corps de l'utérus.	Epididymes et canaux de Wolff présents, bien déve- loppés.
	491	♂	id.	Bien développés dans leur partie sup. mais incomplets, corps de l'utérus présent.	id.
6,25 mgr. T. + 1,25 mgr. O.	493 (pièce autolysée)	♂	id.	Rudiments de la portion su- périeure et inférieure (corps de l'utérus).	id.
	492	♀	Ovaire avec de nombreux tu- bules du rete dans la région hilaire ; capsule absente.	Complets et bien développés.	Epididymes absents ; rares tubules présents ; portion supérieure des canaux de Wolff présente, mince.
	494	♀	id.	id.	Epididymes rudimentaires ; canaux de Wolff peu déve- loppés (portion supérieure seule présente).
12,5 mgr. T. + 2,5 mgr. O.	682	♀	Ovaires (le droit réduit) ; rete bien développé ; cap- sule absente.	id.	Epididymes présents ; ca- naux de Wolff complets continus (mais présentant des segments atrophiés ou très minces)

683	♀	Ovaires bien développés ; rete formant de nombreux cordons dans région médullaire ; capsule absente.	id.	id.	Epидидымы presentes, canaux de Wolff continus mais minces surtout dans leur portion inférieure.
684	♀	Ovaires ; capsule absente.	id.	id.	id.
685	♀	id.	id.	id.	id.
688	♀	Ovaires étalés latéralement ; le rete très développé forme des cordons nombreux dans la zone médullaire ; capsule absente.	id.	id.	Epидидымы bien développés ; canaux de Wolff complets bien développés, dilatés surtout dans leur portion supérieure qui forme de nombreuses circonvolutions.
689	♀	id.	id.	corps de l'utérus très court.	id.
687	♂	Testicules.		Canaux de Müller bien développés sur la plus grande partie de leur parcours mais présentent des segments dilatés, bordés par un épithélium aplati. et interrompus en quelques points. Corps de l'utérus absent par suite de la non fusion des extrémités des canaux.	Epидидымы bien développés. Canaux de Wolff complets, souvent dilatés, à épithélium élevé et pseudo-stratifié.
690	♂	id.	id.	Corps de l'utérus présent quoique court et très réduit.	id.
782	♂	Testicules ; tubules séminaux très minces ; œdème accusé du mésenchyme intertubulaire ; glande interstitielle très réduite.		Complets, bien développés dans leur région supérieure puis minces dans leur trajet inférieur (épithélium de hauteur réduite) corps de l'utérus rudimentaire.	Epидидымы bien développés ; canaux de Wolff complets bien développés.
786	♂	Testicules		(pièce autolysée, non étudiée).	
783	♀	Ovaires réduits ; capsule absente.		Epithélium des canaux lysé et desquamé dans la lumière.	

25 mgr. T.
+
5 mgr. O.

25 mgr. T.
+
7,5 mgr. O.

TABLEAU N° IX (suite)

Dose totale d'hormone injectée à la mère	N° de l'animal	Sexe	Etat des glandes génitales	Etat des voies génitales	
				Canaux de Müller	Canaux de Wolff (et épидидyme)
12,5 mgr. T. + 14,25 mgr. 0	784	♀	Ovaires étalés latéralement ; capsules absentes.	Complets et bien développés. Absence de fusion presque totale entre les deux canaux (qu'en reliaient quelques travées épithéliales) ; corps de l'utérus absent.	Epididymes bien développés ; canaux de Wolff complets et bien développés dans leur partie supérieure, plus minces dans leur partie médiane (surtout le droit).
	785	♀	Ovaires présentant des lacunes et une hyperémie marquée ; capsules absentes	Complets et bien développés ; corps de l'utérus réduit mais bien constitué.	Epididymes bien développés ; canaux de Wolff complets et bien développés.
	842	♀	Ovaires à couche corticale très découpée et irrégulière. Lacunes présentes. Capsules incomplètes.	Complets et bien développés dans la portion supérieure leur lumière est large puis elle devient plus étroite ; leur épithélium est très élevé tout le long de leur trajet. Corps de l'utérus court. Les extrémités distinctes des 2 canaux de Müller arrivent au contact de l'épithélium urétral.	Epididymes présents bilatéralement. Canaux de Wolff complets et bien développés tout le long de leur trajet.
	843	♂	Testicules sans trace d'intersexualité ; tubules séminifères étroits ; glande interstitielle faiblement développée.	Canaux de Müller absolument complets et continus, leur épithélium est toujours élevé mais leur diamètre est variable d'un point à l'autre du canal. Les deux canaux ne s'accrochant que sur un segment très court de leur trajet inférieur. Le corps de l'utérus est rudimentaire.	Canaux de Wolff absolument complets et bien développés tout le long de leur trajet ; leur épithélium est très élevé ; le diamètre des canaux et la hauteur de leur épithélium sont comparables à ceux d'un mâle normal.
	845	♀	Ovaires petits ; cortex découpé et irrégulier ; capsule absente.	Canaux de Müller complets et bien développés ; corps de l'utérus court.	Canaux de Wolff complets et bien développés.

760	♀	Ovaires réduits, capsule absente.		Complets ; mais à lumière étroite ; corps de l'utérus présent.		Canaux de Wolff complets bien développés dans leur portion supérieure mais à é-pithélium aplati en certains points du trajet inférieur.
764	♀	id.	id.	id.		Epididymes prése, peu développés. Canaux de Wolff prése, et complets, mais minces.
759	♂	Testicules, sans traces d'intersexualité.		Complets ; bien développés dans leur portion supérieure, à lumière étroite dans leur portion inférieure (sur-tout celle du droit). Corps de l'utérus peu développé.		Epididymes bien développés. Canaux de Wolff complets, bien développés dans leur partie supérieure minces dans certaines parties de leur trajet moyen.
761	♂	id.	id.	Complets ; bien développés dans leur portion supérieure, minces dans leur partie inférieure ; leurs extrémités ne se fusionnent qu'incomplètement sur un très court segment de leur trajet ; corps de l'utérus rudimentaire.		id.
762	♂	id.	id.	Corps utérin plus développé que chez l'animal précédent		id.
763	♂	id.	id.	(Corps de l'utérus présent).		Canaux de Wolff complets et bien développés sur la presque totalité de leur trajet.
765 (fœtus autopsé)	♂	id.	id.	Complets, minces, non fusionnés (corps de l'utérus absent).		id.
848	♂	Testicules sans trace d'intersexualité.		Canaux de Müller bien développés dans leur portion supérieure, interrompus sur un segment de leur trajet moyen puis à nouveau bien développés. Corps de l'utérus présent mais réduit.		Canaux de Wolff très développés.

15,625 mgr. T.
+
14,062 mgr. O.

15,625 mgr. T.
+
14,062 mgr. O.

Le tableau n° IX nous offre de nombreux exemples d'un fort développement de l'ensemble des voies génitales mâle et femelle chez un fœtus appartenant à l'un ou à l'autre sexe :

Cas des mâles. — Dans les deux dernières portées (dont la mère a reçu 14,062 mgr. de dipropionate d'œstradiol + 15,625 mgr. de propionate de testostérone) trois mâles sur six (fœtus n° 848, 765,

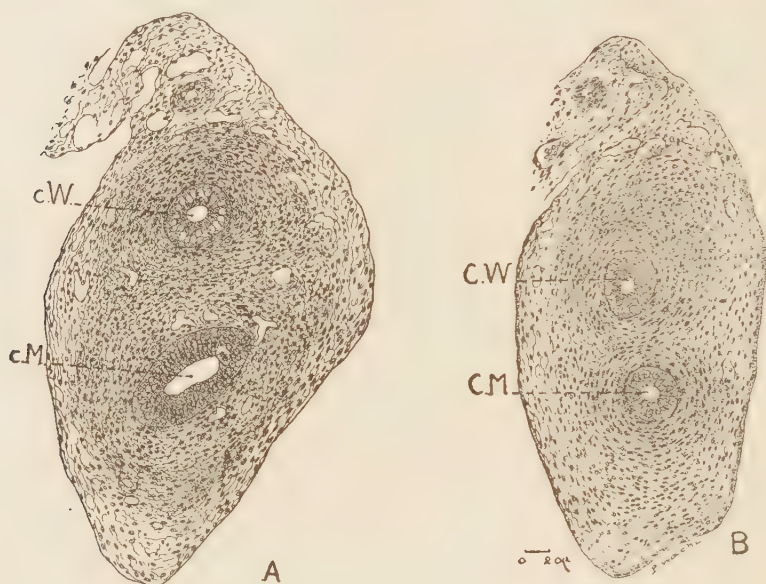


Fig. 25. — Deux sections transversales du canal de Wolff (C. W.) et du canal de Müller (C. M.) de l'embryon mâle de Souris N° 843, âgé de 19 jours 18 heures, et provenant d'une mère ayant reçu 12,5 mgr. de propionate de testostérone et 11,25 mgr. de dipropionate d'œstradiol, pendant la gestation. Le développement des deux canaux a été fortement stimulé par l'injection simultanée des deux hormones. Le dessin B représente une section légèrement inférieure à celle qui est figurée en A ; la comparaison des deux sections met en évidence les variations de diamètre du canal de Müller.

763) ont des canaux de Wolff aussi développés (ou même plus) que ceux d'un mâle normal nouveau-né : le diamètre de la partie médiane du canal de Wolff gauche du mâle n° 848 est compris entre 47 et 52 μ , la hauteur de l'épithélium entre 20 et 22 μ ; pour le canal de Wolff droit, on trouve 43 à 47 μ pour le diamètre, 17 à 20 μ pour la hauteur de l'épithélium. Les canaux de Müller de ces mêmes fœtus sont bien développés : la hauteur de leur épithélium atteint 20 à 25 μ chez le fœtus n° 848.

Pour mettre en évidence l'intérêt de ces observations il suffira de

rappeler qu'une dose de 5 mgr. de dipropionate d'œstradiol injectée seule est suffisante pour provoquer une atrophie souvent quasi-totale du canal de Wolff des fœtus mâles de la portée.

De même dans la portée précédente (portée n° 12) dont la mère a reçu 11, 25 mgr. de dipropionate d'œstradiol et 12,5 mgr. de propionate de testostérone, le fœtus mâle n° 843 possède des canaux de Wolff très développés (fig. n° 25 A et B) : le diamètre du canal droit atteint dans sa partie médiane 49 à 53 μ et la hauteur de son épithélium 17 à 21 μ ; le diamètre du canal de Wolff gauche atteint 39 à 45 μ , la hauteur de ses cellules 16 à 18 μ . Les deux canaux de Müller de cet embryon mâle sont absolument complets et continus ; bien que leur diamètre présente des variations, des étranglements en quelques points de leur trajet, leur épithélium reste toujours très élevé : dans la partie médiane du canal, la hauteur de l'épithélium müllérien varie entre 16 et 18 μ du côté gauche, 19 et 27 μ du côté droit.

Cas des femelles. — Plusieurs embryons femelles possèdent également les deux ensembles de voies génitales très développés : tels est le cas des fœtus n°s 842 et 845 par exemple, provenant d'une mère ayant reçu 12,5 mgr. de propionate de testostérone + 11,25 mgr. de dipropionate d'œstradiol. Chez ces deux animaux la hauteur de l'épithélium de la partie médiane du canal de Wolff est comprise, à droite comme à gauche, entre 17 et 22 μ , le diamètre des canaux atteint fréquemment 50 μ . Les canaux de Müller ont été également fortement stimulés et leur épithélium atteint 25 à 28 μ de hauteur (figure n° 26).

Ces nombreux cas positifs suffisent à établir que « l'effet inhibiteur » provoqué par l'injection d'une seule des deux hormones (et en particulier par le dipropionate d'œstradiol) sur le développement des voies génitales hétérologues des fœtus ne s'observe plus, dans la majorité des cas, quand on injecte simultanément de très fortes doses d'hormone androgène et d'hormone œstrogène : au contraire, dans de tels fœtus (des deux sexes) l'hormone œstrogène a stimulé le développement des canaux de Müller (ainsi qu'en témoigne leur hyperdéveloppement), et l'hormone androgène a provoqué un hyperdéveloppement des canaux de Wolff ; dans de nombreux cas on observe de nombreuses mitoses dans les deux catégories de voies génitales chez le même fœtus.

3° Parmi tous les fœtus étudiés histologiquement il en est cependant qui, bien que provenant de mères ayant reçu de fortes quantités des deux hormones ne présentent pas un développement également accentué de leurs deux catégories de voies génitales :



FIG. 26. — Section transversale du canal de Müller (C. M.) et du canal de Wolff (C. W.) gauche de l'embryon femelle de Souris, N° 842, âgé de 19 jours 18 h. et provenant d'une mère ayant reçu 12,5 mgr. de propionate de testostérone et 11,25 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation.

— Les canaux de Müller de quelques mâles sont incomplets, minces et présentent des étranglements en certains points de leur trajet ; nous avons effectué des constatations analogues chez les fœtus de sexe mâle provenant de mères ayant reçu seulement du dipropionate d'œstradiol. Comme dans ce dernier cas, nous en attribuons l'origine à des causes locales (torsions ou replis brusques

des enveloppes des gonoductes, ou à une distribution variable de l'hormone œstrogène aux embryons de la portée.

— Les canaux de Wolff de certains mâles présentent un certain degré d'atrophie ; canal mince dans sa portion médiane ou inférieure (foetus n^{os} 759, 761, 762) ayant un épithélium quelquefois peu élevé (10 à 12 μ pour le canal de Wolff du foetus n^o 759). Il se peut que de tels foetus aient reçu une quantité d'hormone androgène très faible et que l'effet inhibiteur des substances œstrogènes ait pu se manifester.

— Les canaux de Wolff de certaines femelles ne sont que faiblement développés : il est vraisemblable que ces foetus n'ont reçu qu'une faible quantité d'hormone androgène.

Les causes qui sont à l'origine des irrégularités observées peuvent être multiples : il est très vraisemblable que les différents embryons d'une même portée reçoivent des doses très variables d'hormone ; d'autre part, nous ne savons pas si les hormones injectées pénètrent dans la circulation embryonnaire dans un rapport identique à celui qui existait dans le mélange injecté. Ce sont de telles causes que nous rendons *a priori* responsables de la variabilité des effets observés mais il se peut également que d'autres mécanismes et d'autres facteurs entrent en jeu. Ce problème sera discuté ailleurs en détail.

4^o Enfin certains foetus présentent deux particularités extrêmement importantes, à savoir une absence de fusion (ou une fusion incomplète) des deux canaux de Müller d'une part, des ramifications, diverticules de la partie inférieure des canaux de Müller d'autre part. Nous allons étudier successivement ces deux anomalies d'une façon détaillée :

α) Absence de fusion et fusion incomplète des canaux de Müller.

Chez un certain nombre de foetus nés de mères ayant reçu l'injection du mélange d'hormones androgène et œstrogène, les deux canaux de Müller ne sont pas fusionnés ou ne le sont qu'incomplètement. Il en résulte une absence totale du corps de l'utérus dans quelques cas, ou seulement la formation d'un corps utérin rudimentaire, dans d'autres. Le stade de fusion réalisé entre les deux canaux est indiqué, pour chaque animal, dans le tableau IX (5^e colonne). Nous examinerons ici les rapports contractés par les

deux canaux dans différents cas observés, d'après l'étude de la totalité des coupes sériées.

a) Nous signalerons d'abord qu'il existe un certain nombre d'animaux des deux sexes chez lesquels l'évolution des deux canaux de Müller s'est effectuée normalement, l'utérus est bien développé et semblable à celui des femelles normales (fœtus n^{os} 682, 683, 684).

b) Chez certains animaux les deux canaux de Müller se juxtaposent dans leur trajet inférieur et s'élargissent fortement dans cette région ; mais la cloison formée par les deux parois épithéliales du plan d'accolement ne disparaît pas et sépare ainsi les cavités des deux canaux qui ne communiquent jamais ; ce cas a été observé chez les femelles n^{os} 492, 494, 685 dont le poids au moment du sacrifice était relativement faible (compris entre 715 et 770 mgr.) ; la topographie particulière de cette région des voies génitales femelles tient peut-être au faible développement des animaux et ne représente que la persistance d'un état embryonnaire. Ceci est d'autant plus vraisemblable que dans la portée n^o 7, la femelle 685 est la seule à présenter cette cloison entre les deux canaux, mais cet animal présente un retard de développement considérable par rapport aux autres fœtus : son poids est de 770 mgr. ; celui des autres animaux, qui possèdent un corps utérin bien développé et non cloisonné, est compris entre 1070 et 1130 mgrs.

c) Quelques fœtus possèdent deux canaux de Müller fusionnés dans leur partie postérieure en un corps utérin à lumière unique, mais extrêmement rudimentaire : l'épithélium de la paroi utérine est bien développé mais sa cavité est très étroite, le diamètre de l'utérus réduit, et dans certains cas très faible. Il y a eu là une inhibition de développement de l'ensemble de l'utérus très marquée. Nous avons observé cette réduction du corps utérin chez les femelles n^{os} 688, 689, 764, chez les mâles n^{os} 690, 785, 751, 760 et 763. Le contraste est frappant entre l'aspect rudimentaire de l'utérus chez ces fœtus et le grand développement du même organe chez ceux qui proviennent de mères ayant reçu des injections d'hormone œstrogène seule ; par contre nous rappellerons ici que nous avons déjà observé une réduction de l'utérus chez les femelles masculinisées descendant de mères ayant reçu des doses élevées de propionate de testostérone pendant la gestation. Une différence existe cependant entre ces deux cas : chez les femelles masculinisées l'utérus est plongé au milieu d'un massif musculo-conjonctif (contenant les autres voies génitales : canaux de Wolff, ébauche des vésicules séminales) dont les myoblastes et le mésenchyme embryonnaire sont disposés sans ordre, n'affectant aucune orientation privilégiée vis-à-vis de l'utérus ; chez les animaux provenant de mères ayant reçu les deux hormones, on assiste au contraire à une individualisation de couches musculo-conjonctives disposées circulairement autour de l'utérus. Cet aspect est particulièrement net chez la femelle n^o 688.

d) La fusion seulement partielle des canaux de Müller a été observée chez plusieurs fœtus. Tous les intermédiaires existent entre une juxtaposition étroite des deux canaux sur la presque totalité de leur parcours inférieur et un accolement qui n'intéresse qu'un segment extrêmement réduit de leur paroi interne : chez le mâle n^o 762 par exemple, au niveau

où dans la série des coupes transversales apparaissent les vésicules séminales, les deux canaux de Müller sont encore séparés l'un de l'autre ; en ce point un manchon de myoblastes et de cellules conjonctives s'est individualisé autour de chaque canal qui est ainsi enveloppé par plusieurs assises circulaires (il en est d'ailleurs de même pour les deux canaux de Wolff) ; plus bas les deux canaux se rapprochent, se fusionnent, une lumière unique existe pendant quelque temps puis les deux canaux de

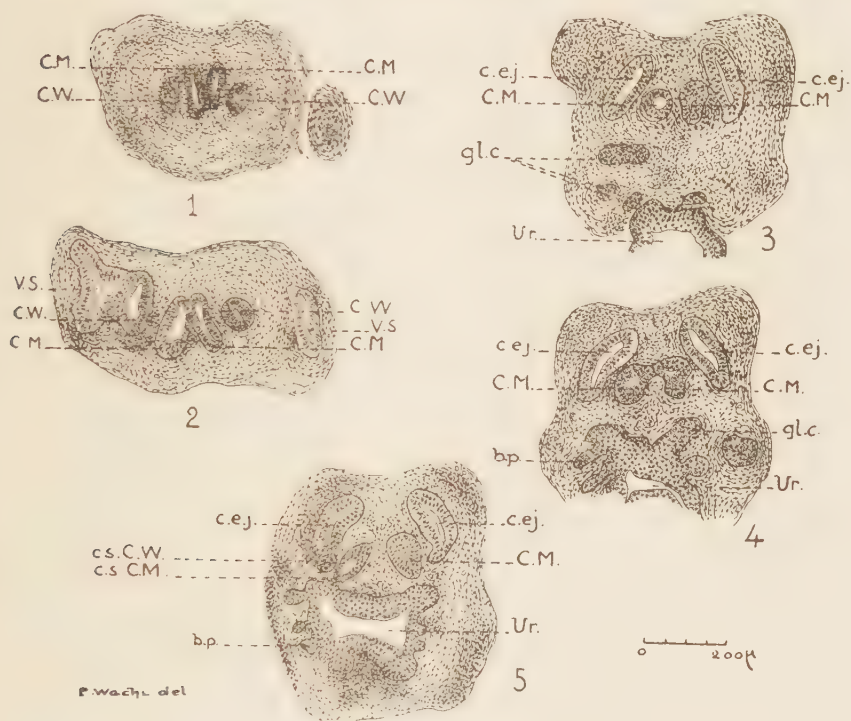


FIG. 27. — Cinq sections histologiques effectuées à différents niveaux du trajet des voies génitales de l'embryon mâle, de Souris, N° 761, âgé de 20 jours, provenant d'une mère ayant reçu 15 mgr. 6 de propionate de testostérone et 14,06 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation. On note une fusion seulement partielle des deux canaux de Müller.

(b. p. : bourgeon prostatique ; c. ej. : canal éjaculateur ; c. s. C. M. et c. s. C. W. : cordons sinusaires mettant en relation les canaux de Müller et de Wolff avec le sinus uro-génital ; C. M. : canal de Müller ; C. W. : canal de Wolff ; gl. c. : glande coagulante ; Ur. : urètre).

Müller redeviennent distincts pour se réunir enfin à nouveau. Le phénomène est encore plus net chez le mâle n° 761 ; il est représenté sur la figure n° 27 (dessin des coupes étagées à différents niveaux de l'utérus) : les deux canaux de Müller sont minces, leur lumière est étroite ; fortement écartés au début ils se rapprochent et viennent en contact seulement par le bord dorsal de leur paroi interne ; ils s'écartent ensuite, s'accroissent de nouveau sur un très court segment de leur paroi latéro-dor-

sale et finissent par se séparer définitivement ; une disposition analogue existe chez le fœtus n° 782. Enfin chez la femelle n° 784 les deux canaux de Müller ne viennent qu'une seule fois au contact l'un de l'autre et ils ne sont reliés en ce point que par quelques minces travées de cellules épithéliales, leurs lumières ne communiquent pas, le corps de l'utérus est donc absent.

e) L'absence totale de fusion entre les deux canaux de Müller n'a été à l'heure actuelle observée que chez un fœtus, le mâle n° 687 ; les deux canaux de Müller restent toujours assez fortement écartés, ils ne viennent au contact l'un de l'autre en aucun point de leur parcours. Ici aussi les deux canaux sont minces, leur lumière est étroite ; un manchon musculo-conjonctif entoure d'abord chaque canal, puis plus bas les deux manchons se fusionnent et il n'y a plus qu'une enveloppe unique autour des deux canaux. Le trajet des canaux de Müller est représenté sur les huit dessins de la figure n° 28.

En résumé, cette étude nous montre que les deux hormones, androgène et œstrogène, injectées à la mère ont pour effet de provoquer une inhibition partielle ou complète de la fusion des deux canaux de Müller ; nous avons observé un effet semblable provoqué par l'injection de l'hormone mâle seule chez les femelles masculinisées (cas de la femelle n° 673 par exemple) ; il est vraisemblable que c'est ici aussi la substance androgène injectée qui est responsable du même effet. Il semble que ce soit en stimulant le développement des éléments musculo-conjonctifs embryonnaires qui sont interposés entre les deux canaux de Müller à un stade précoce de la vie intra-utérine (15^e jour), que l'effet soit produit ; la lame de tissu, musculaire lisse et conjonctif, une fois constituée empêcherait définitivement la fusion et la juxtaposition des deux canaux. On peut se demander si dans nos expériences l'hormone œstrogène injectée ne joue pas également un rôle dans ce processus ; il est tout d'abord curieux de constater que les doses élevées de dipropionate d'œstradiol injectées (5 à 14 mgr.) provoquent bien une stimulation du développement des canaux de Müller (en particulier chez les fœtus mâles) mais ne paraissent pas intervenir dans les processus qui concourent à leur rapprochement et à leur fusion ; elles n'ont en tous cas pas empêché cette inhibition de la formation d'un corps utérin unique dans les fœtus des deux sexes ; on peut même se demander si elles n'ont pas eu un effet synergique en provoquant la stimulation du développement des myoblastes et des cellules conjonctives embryonnaires qui se sont disposés en couches concentriques autour de chaque canal.

β) *Les diverticules müllériens.*

Quelques particularités anatomiques intéressantes ont été observées chez certains fœtus de ces portées ; elles consistent en la présence de diverticules creux et contournés, issus de la partie inférieure des canaux de Müller, au niveau où ils ne se sont pas fusionnés, chez les fœtus ne possédant pas de corps de l'utérus ou ayant seulement un corps utérin rudimentaire. Ces ramifications tubulaires ont la structure histologique des canaux de Müller, dont elles

ne représentent sans doute qu'un bourgeonnement et pour cette raison nous leur attribuons la dénomination de diverticules müllériens. Nous avons observé à l'heure actuelle ces diverticules chez 3 animaux. Nous les décrirons rapidement dans chaque cas.

Fœtus n° 690 (♂) : les deux canaux de Müller très réduits ne se fusionnent qu'au niveau de la mi-hauteur des vésicules séminales ; l'utérus a une lumière unique, allongée dans le sens dorso-ventral ; bientôt cette lumière devient plus petite, circulaire et deux canaux au lieu d'un apparaissent dans les coupes, dans le prolongement de la lumière primitive ; puis ces deux canaux se fusionnent et le même phénomène se reproduit un peu plus bas, mais cette fois le second canal qui apparaît n'est plus dans le plan médian primitif, mais situé à droite de cette direction. Il est évident que l'on pourrait considérer dans ce cas que le deuxième canal qui apparaît ne représente que des segments de l'un des canaux de Müller primitifs (celui de gauche) qui auraient persisté, tandis que les parties intermédiaires auraient dégénéré ou du moins ne se seraient pas développées ; ce raisonnement a encore pour argument le fait que dans ce cas on observe que c'est le canal de Müller gauche qui, au niveau de la formation de l'utérus rudimentaire, se dirige vers le droit pour fusionner avec lui ; ainsi au lieu d'avoir affaire à un véritable bourgeonnement actif d'un canal, il s'agirait peut-être simplement d'un étranglement passif de l'un des canaux et du développement des courts segments qui ont persisté.

Fœtus n° 782 (♂) : le trajet de la partie inférieure des canaux de Müller de cet animal est représenté sur la figure n° 28 qui comprend le dessin de quatre sections histologiques prises à différents niveaux des coupes sériées. Ce fœtus est intéressant car il nous montre l'existence d'un très court diverticule müllérien (mesurant une quarantaine de microns en longueur) qui est issu du canal de Müller droit avant la rencontre de celui-ci avec le canal de Müller gauche (dessin A de la figure n° 29). On ne peut donc admettre ici qu'il s'agisse d'un segment du canal de Müller gauche. Une soixantaine de μ au-dessous, les deux canaux de Müller fusionnent (dessin B) et c'est le canal de Müller gauche, qui, passant de l'autre côté du plan de symétrie de l'animal, va rejoindre le droit. Le corps utérin rudimentaire ainsi constitué descend verticalement pendant un trajet de 75 μ , puis il apparaît alors à ce niveau, dans le plan de symétrie, un nouveau canal (dessin C) qui, après un trajet vertical d'une trentaine de microns, va rejoindre l'utérus primitif en même temps qu'à ce niveau un troisième diverticule apparaît et, quelques coupes plus bas, va fusionner avec les premiers, constituant ainsi un corps utérin plus développé (dessin D de la figure n° 29). On voit qu'il est difficile d'admettre ici qu'il s'agisse de simples portions de l'un des deux canaux, détachées et isolées, pendant l'organogenèse, du canal primitif.

Fœtus n° 687 (♂) : Les ramifications des canaux de Müller présentent, dans la partie terminale de ces voies génitales, une singulière complexité ; la figure n° 29 comporte huit dessins (effectués à la chambre claire), du contour des divers canaux (de Wolff, de Müller et des diverticules) à des niveaux différents dans la série des coupes. Il faut d'abord noter que les canaux de Müller de ce fœtus sont interrompus au niveau de la partie

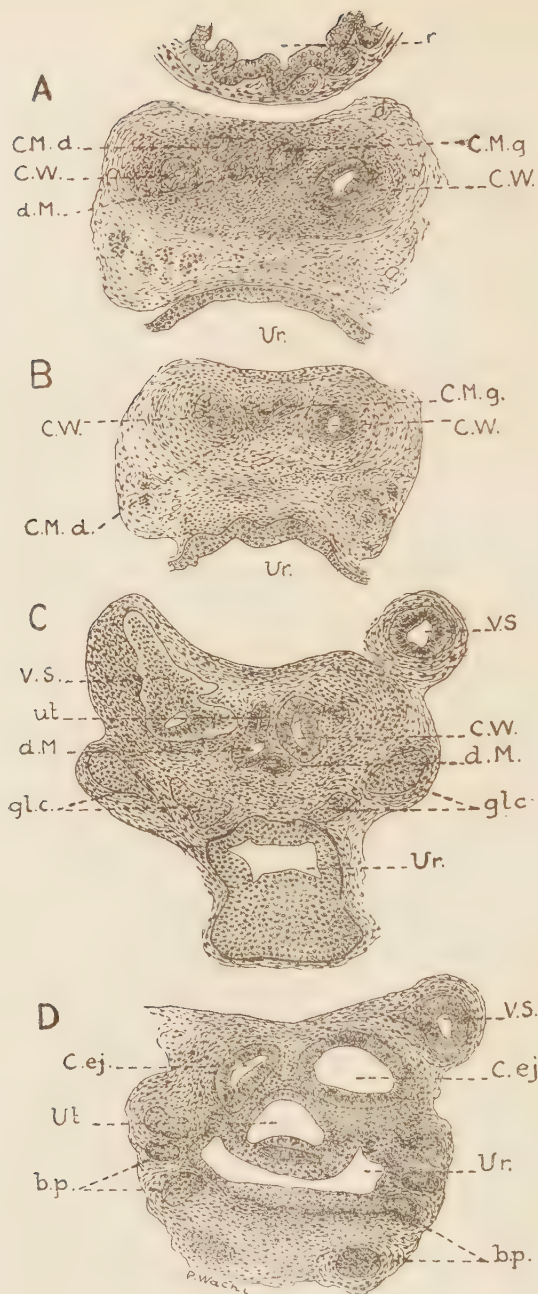


FIG. 28. — Quatre sections histologiques des voies génitales du fœtus mâle, de Souris, N° 782, âgé de 20 jours 9 h., provenant d'une mère ayant reçu 25 mgr. de propionate de testostérone et 7,5 mgr. de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation. Les canaux de Müller présentent de courtes ramifications dans la partie inférieure de leur trajet.

(b. p. : bourgeon prostatique ; c. ej. : canal éjaculateur ; C. M. d. et C. M. g. : canal de Müller droit et gauche ; C. W. : canal de Wolff ; d. M. : diverticule mullérien ; gl. c. : glande coagulante ; Ur. : urètre ; Ut. : utérus ; V. S. : vésicule séminale).

supérieure des vésicules séminales ; le canal de Müller gauche n'est incomplet que sur une très courte partie de son trajet, mais un segment assez important du canal de Müller droit fait défaut. Au point où les deux canaux de Müller réapparaissent, leur lumière est étroite, leur diamètre plus faible que celui des canaux de Wolff. A ce niveau, le canal de Müller droit émet une courte ramification, du côté interne, d'une quarantaine de microns de largeur et qui se termine d'une façon aveugle ; nous ne l'avons pas fait figurer sur les dessins de la figure n° 29. Les deux canaux de Müller descendent alors parallèlement, leur lumière s'agrandit, chacun d'eux s'aplatit et leur diamètre antéro-dorsal devient considérable ; l'épithélium est formé par des cellules cylindriques, bien développées et présentant plusieurs mitoses. Un manchon d'assises circulaires musculo-conjonctives entoure d'abord chaque canal puis les deux manchons se fusionnent en une enveloppe unique disposée autour des deux canaux restés distincts (dessin n° 1 de la figure n° 29). C'est en dehors de ce manchon qu'apparaît, un peu plus bas, un canal épithélial (d_1 M. g.) à extrémité supérieure oblitérée et qui ira, après un trajet vertical de 130μ , se fusionner avec le canal de Müller gauche ; ce canal, dont le diamètre est au début identique à celui du canal de Müller auquel il se rattache, est constitué par une paroi épithéliale formée d'une assise de hautes cellules cylindriques, identiques à celles de l'épithélium müllérien : c'est là le premier diverticule müllérien gauche, qui se retrouve sur les dessins n°s 2, 3, 4 et 5 de la figure n° 29 en d_1 M. g. Vingt et deux microns plus bas, après l'apparition du sommet de d_1 M. g. on aperçoit, également en dehors du manchon musculo-conjonctif, le sommet d'un second tube épithélial (d_2 M. d., dessin 3 de la figure n° 29) qui, après un trajet vertical de 110μ , ira se fusionner avec le canal de Müller droit (dessin n° 7). Comme dans le cas précédent ce second diverticule du canal de Müller droit est d'abord à peu près cylindrique, puis il s'élargit fortement et devient beaucoup plus important que le canal de Müller lui-même ; sa paroi est formée d'un épithélium pseudostratifié, à cellules cylindriques du type müllérien. Il est intéressant de remarquer qu'à ce niveau les cellules des deux diverticules müllériens sont hautes, leurs noyaux très allongés, orientés parallèlement vers la lumière ; au contraire dans les deux canaux de Müller proprement dits, dont la section est circulaire, les noyaux des cellules sont beaucoup plus petits, légèrement ovoïdes ou sphériques ; 35μ au-dessous de son sommet, le diverticule d_2 M. d. émet une courte ramification (d_3 M. d.) d'une trentaine de μ de longueur et également close à son extrémité. Enfin au niveau où le canal de Müller gauche se réunit à d_1 M. g., le canal de Müller droit émet du côté dorsal un autre diverticule très court (d_4 M. d.) qui remonte légèrement vers le haut, puis s'oblitére. Comme on peut s'en rendre compte d'après cette description, la topographie de la partie inférieure des canaux génitaux de ce fœtus est particulièrement complexe (1).

(1) Nous signalerons ici que ce fœtus n° 687 présente en outre quelques particularités anatomiques relevant de malformations ontogénétiques. En particulier, au milieu de la paroi dorsale, immédiatement au-dessous du plan cutané existe une moelle épinière supplémentaire qui s'étend sur une courte distance entre la moelle normale et l'épiderme. En outre, l'intestin présente des duplicatures anormales et il existe des modifications du squelette axial.



FIG. 29. — Huit dessins, à la chambre claire, de sections histologiques transversales effectuées au niveau de la partie inférieure des voies génitales de l'embryon mâle, de Souris, N° 687, âgé de 20 jours, provenant d'une mère ayant reçu 25 mgr. de propionate de testostérone + 5 mgr. de dipropionate d'œstradiol, pendant la gestation. Les canaux de Müller n'ont pas fusionné et présentent de nombreuses ramifications dans leur segment terminal.

(C. M. d. et C. M. g. : canal de Müller droit et canal de Müller gauche ; c. s. C. W. : cordon sinuaire reliant les canaux de Wolff à l'urètre ; C. W. d. et C. W. g. : canal de Wolff droit et canal de Wolff gauche ; d. M. g. : diverticule du canal de Müller gauche ; d₁ M. d., d₂ M. d., d₃ M. d., d₄ M. d. : premier, deuxième, troisième et quatrième diverticule du canal de Müller droit ; gl. pr. : glandes prostaticques ; Ur. : urètre).

Que représentent ces diverticules ? Ce sont incontestablement des formations müllériennes : leur structure histologique est la même que celle des canaux de Müller et ils débouchent dans ces derniers. On ne peut admettre pour le fœtus n° 687 qu'un diverticule qui débouche dans un des deux canaux est une partie de l'autre canal de Müller puisque les deux canaux sont ici nettement distincts sur tout leur parcours. Il est également difficile d'admettre qu'il s'agit là de replis, de circonvolutions des deux canaux qui se seraient séparées en un point du canal primitivement continu car il faudrait alors supposer la formation d'une véritable boucle ou l'existence d'une soudure secondaire des canaux. Deux hypothèses restent plus vraisemblables : ou bien il s'agit d'un bourgeonnement actif de la partie inférieure des canaux de Müller comme cela se produit pour la partie inférieure des canaux de Wolff qui émettent les diverticules glandulaires des vésicules séminales ; ou bien il s'agit de constrictions partielles des canaux de Müller, ayant entraîné à un stade précoce de l'ontogénèse un cloisonnement, sur un certain segment du canal, cloisonnement donnant naissance à un second petit canal parallèle au premier et qui reste réuni à lui par une extrémité correspondant au point d'arrêt de la constriction ; quelques faits sont en faveur de cette hypothèse : c'est d'abord la façon dont s'effectue la réunion des canaux avec leur diverticule : l'aspect de la coupe histologique [représentée sur le dessin n° 5 de la figure n° 28 est très démonstratif : au point où le diverticule d₁ M. g. se réunit au canal de Müller gauche, il semble qu'il se soit produit une constriction bilatérale entraînant un aplatissement du diverticule dont la lumière est allongée dans une direction perpendiculaire à l'axe du canal principal ; dans ce cas il faudrait admettre que deux poussées dorsales, de part et d'autre du canal de Müller, auraient provoqué cette constriction et ce cloisonnement. Un autre argument en faveur de cette même hypothèse réside dans le fait qu'au niveau où apparaissent les diverticules, le diamètre

Ces diverses anomalies tératologiques seront étudiées dans un autre travail ; nous ne les mettons pas en rapport avec les particularités observées dans le tractus génital ; ce fœtus appartenait à une portée dans laquelle existait un embryon brachyoure et la mère provenait de l'élevage de M^{me} DOBROVOLSKAIA. Les malformations observées dans le squelette, la corde dorsale et la moelle représentent pour nous la manifestation de facteurs héréditaires et ne sont vraisemblablement pas liées aux particularités de l'appareil génital dues à l'effet des hormones injectées.

du canal de Müller proprement dit se réduit fortement. Cette réduction serait alors la conséquence de l'utilisation d'une portion du canal primitif pour constituer le diverticule.

Enfin nous avons observé la stimulation du développement des myoblastes et des cellules conjonctives embryonnaires dans toute cette portion du massif musculo-conjonctif qui enveloppe l'urètre et ces voies génitales. Une telle stimulation de développement prématuré peut avoir entraîné des aplatissements, des constrictionnements ou des cloisonnements partiels des canaux épithéliaux plongés au sein de ce massif cellulaire. Cependant, le fait que les diverticules que nous avons décrits s'éloignent assez fortement du canal qui leur a donné naissance, et sont surtout situés en dehors des couches musculo-conjonctives circulaires qui entourent ce canal sur la presque totalité de son trajet inférieur, nous incite à ne pas rejeter définitivement l'hypothèse d'un bourgeonnement actif des canaux de Müller pouvant conduire à la formation de ces diverticules.

Il est enfin intéressant de constater que nous n'avons jamais observé l'existence de formations semblables chez les fœtus provenant de mères ayant reçu des injections d'une seule des deux hormones (propionate de testostérone ou dipropionate d'œstradiol). Ceci est en faveur de la vue théorique que nous avons présentée plus haut, qui ferait intervenir l'intense stimulation des éléments musculo-conjonctifs embryonnaires sous l'action conjuguée et synergique des deux hormones, dans la genèse de ces diverticules mullériens.

D. RELATION DES CANAUX DE WOLFF ET DE MULLER AVEC L'URÈTRE.

Elle se fait comme chez les animaux normaux par l'intermédiaire de cordons cellulaires qui issus du sinus le mettent avec l'extrémité inférieure des voies génitales.

Les canaux de Wolff pénètrent en entier dans ce cordon cylindrique de cellules du sinus ; l'union se fait par la totalité de la section du canal et non pas seulement par une zone très réduite de leur surface ventrale comme cela a lieu chez les mâles féminisés et les femelles provenant de mères ayant reçu des injections de dipropionate d'œstradiol. D'une façon générale la longueur de ces cordons du sinus est toujours plus courte que chez les mâles normaux, mais dans plusieurs cas (portée n° 8 par exemple), avant de

déboucher dans l'urètre, ces cordons émettent le long de leur trajet plusieurs bourgeons semblables aux autres bourgeons prostatiques.

Les canaux de Müller qu'ils soient plus ou moins fusionnés en un corps utérin, ou qu'ils soient complètement séparés, se terminent également dans des cordons sinusaires. Mais, comme dans le cas des canaux de Wolff, on retrouve l'épithélium des canaux de Müller presque au voisinage de l'urètre. Deux interprétations peuvent rendre compte de cette observation : ou bien les cordons du sinus ont subi un arrêt de développement à un stade précoce de la vie embryonnaire, ce qui permettrait d'expliquer qu'ils soient aussi réduits chez les fœtus près du terme, ou bien l'épithélium des canaux de Müller n'a pas regressé et n'a pas été remplacé par des cellules du sinus, dans la portion inférieure de ces canaux. Chez l'animal n° 784 les deux canaux de Müller, dont les extrémités inférieures sont distinctes, viennent, avec leur épithélium propre (enveloppé par une couche de petites cellules), au contact des deux diverticules latéraux de l'urètre. L'aspect des coupes histologiques de cette région rappelle celui d'embryons beaucoup plus jeunes (16^e jour). Chez l'animal n° 761, les deux canaux de Müller, distincts, arrivent également presque au contact de la face dorsale de l'urètre et il est également fréquent de rencontrer cet épithélium müllérien au niveau de la bifurcation de l'utricule ; cet organe est d'ailleurs souvent creusé d'une grande lumière dans sa partie centrale, cavité qui est tantôt bordée par des cellules hautes, de type müllérien enveloppées par une couche sous-jacente de petites cellules (n° 782 par exemple), tantôt limitée par des éléments aplatis appartenant vraisemblablement au sinus. Enfin il est intéressant de noter que, dans les cas où les deux canaux de Müller sont distincts (animal n° 687 par exemple), les deux cordons du sinus sont cependant légèrement recourbés et convergent (sans cependant se rejoindre) l'un vers l'autre comme chez le mâle normal (dessin n° 8 de la figure n° 29).

Enfin chez aucun des 30 animaux (fœtus ou nouveau-nés), qui ont été examinés en coupes sériées, nous n'avons retrouvé le type de jonction des voies génitales qui est commun chez les descendants des mères ayant reçu du dipropionate d'œstradiol. Le cordon unique en métaplasie qui, chez ces derniers animaux, faisait suite à l'utérus puis se bifurquait très largement pour rejoindre l'urètre par deux longues branches, n'a jamais été observé ici. Nous signalerons cependant le cas particulier du fœtus n° 494 : une lame épi-

théliale mince, en métaplasie, convexe dorsalement, fait suite à l'utérus puis se bifurque et chacune de ses branches se fusionne au cordon du sinus qui a reçu les extrémités des canaux de Wolff; les deux cordons ainsi formés vont rejoindre la face dorsale de l'urètre sans se fusionner. Cet aspect topographique se rapproche donc légèrement par la métaplasie et par la structure de sa partie inférieure, du type observé chez les femelles nées de mères œstrinisées mais il est aussi voisin (par sa partie supérieure), du type femelle normal embryonnaire.

Les cordons sinusaires qui relient les voies génitales à l'urètre ont tantôt le type normal avec des cellules à aire claire (glycogène présent), tantôt le type trouvé chez les mâles féminisés, avec des cellules en métaplasie ne possédant plus d'aires claires (glycogène absent ou en grande partie disparu).

E. EFFETS DES INJECTIONS SUR LE DÉVELOPPEMENT DES GLANDES ANNEXES.

L'état de développement des diverses glandes accessoires (vésicules séminales, glandes coagulantes, prostate, glande de Cowper) est indiqué, pour chaque animal, dans le tableau n° X (4^e colonne). Nous examinerons successivement les résultats obtenus dans les différentes portées.

a) Pour de faibles doses d'hormones injectées à la mère (cas de la portée n° 6 dont la mère n'a reçu que 6,25 mgr. de propionate de testostérone + 1,25 mgr. de dipropionate d'œstradiol), les glandes annexes des fœtus mâles sont bien développées, celles des femelles sont absentes ou rudimentaires.

b) Dans le cas de la portée n° 7 dont la mère avait reçu des doses d'hormones plus élevées, on n'observe également qu'un faible développement des glandes annexes des fœtus femelles, malgré un état de développement suffisant des animaux (sacrifice des fœtus au 20^e jour, poids des fœtus atteignant 1.130 mgr.).

c) Tous les fœtus des deux sexes de la portée n° 8 présentent un développement exubérant des glandes annexes; les vésicules séminales sont larges et ramifiées, les glandes coagulantes extrêmement longues, les bourgeons prostatiques très nombreux; dans la portée n° 9, les glandes annexes sont également bien développées (surtout les vésicules séminales et les glandes coagulantes), mais

moins cependant que dans la portée précédente (le poids des fœtus est beaucoup plus faible, compris entre 650 et 877 mgr.).

d) Enfin dans les portées n^{os} 13 et 14, on assiste à un développement assez considérable des vésicules séminales et de la prostate, mais par contre les bourgeons prostatiques sont absents ou rudimentaires.

Les résultats obtenus dans toutes les portées ne sont pas exactement comparables et leur interprétation reste extrêmement délicate :

D'une part, des doses de 12,5 mgr. injectées seules à la souris gestante provoquent habituellement un fort développement des glandes annexes des fœtus femelles. Or les femelles de la portée n^o 7 n'ont que des vésicules séminales rudimentaires ; ce résultat est-il dû à la présence dans ce dernier cas des 2,5 mgr. d'hormone œstrogène ? Il ne le semble pas étant donné les résultats obtenus dans les autres portées.

Nous avons vu au chapitre II de cette première partie que l'injection d'une hormone œstrogène à la souris gestante provoquait une inhibition plus ou moins marquée du développement des glandes annexes du tractus génital des fœtus mâles.

Les expériences réalisées ici nous montrent que chez beaucoup de fœtus provenant de mères ayant reçu des doses très élevées de dipropionate d'œstradiol (8 à 14 mgr.) et de propionate de testostérone (15 à 25 mgr.) cette inhibition ne s'observe plus : les fœtus des portées n^{os} 8 et 9 possèdent des glandes annexes très développées ; de même les 14 mgr. de dipropionate d'œstradiol injectés à la mère n'ont pas empêché un fort développement des vésicules séminales de beaucoup des fœtus des portées n^{os} 12, 13 et 14. Si l'on constate une certaine variabilité dans les résultats obtenus il faut tenir compte, ici également, du fait que nous n'avons aucun renseignement sur la quantité d'hormone et le rapport qui existe entre les quantités des deux hormones qui parviennent aux différents fœtus de la portée. Nous avons envisagé précédemment (voir p. 161) quelques-unes des causes possibles des irrégularités observées dans le développement des voies génitales des embryons ; les mêmes facteurs de variation interviennent vraisemblablement ici.

Nous avons réservé pour la fin de ce paragraphe l'examen d'un point particulier du développement des glandes annexes parce qu'il ne se rapporte pas directement aux problèmes que nous venons

TABLEAU N° X

Etat des glandes annexes, type sexuel du sinus uro-génital et des organes génitaux externes des fœtus dont la mère a reçu des injections conjuguées de propionate de Testostérone (T) et de dipropionate d'œstradiol (O).

(Etabli d'après l'examen histologique des coupes sériees.)

Dose d'hormone injectée à la mère	N° de l'animal	Sexe	Etat des glandes annexes	Type sexuel de l'urètre prostatique (au niveau du point d'aboutissement des voies génitales dans l'urètre)	Type sexuel de la partie médiane du sinus uro-génital	Type sexuel du tubercule génital
6,25 mgr. T. + 3,75 mgr. O.	526	♂	Vésicules séminales, glandes coagulantes et bourgeons prostatiques très développés ; glandes de Cowper bien développées.	type ♂ normal	type ♂ normal	type ♂ normal
	490	♂	Vésicules séminales peu développées ; glandes coagulantes présentes ; nombreux bourgeons prostatiques peu développés ; glandes de Cowper présentes.	type ♂ (C)	id.	id.
6,25 mgr. T. + 1,25 mgr. O.	491	♂	Vésicules séminales assez développées ; nombreux bourgeons prostatiques peu développés ; glandes coagulantes difficiles à identifier sûrement ; glandes de Cowper présentes.	type ♂ légèrement modifié (type A)	type ♂ C'	type mâle mais repli balano-préputial moins fermé que chez les mâles normaux.
	493	♂	Vésicules séminales très peu développées ; bourgeons prostatiques peu développés ; glandes coagulantes et de Cowper présentes.	id.	type ♂ normal	id.
	492	♀	Vésicules séminales absentes ; quelques bourgeons prostatiques peu développés ; glandes coagulantes ? glandes de Cowper présentes.	id.	type ♂ B'	Type intersexuel, mâle à la base du tubercule, femelle à son extrémité

		type ♂ U.	type ♂ C.	type ♂
494	Vésicules séminales absentes ; quelques ébauches de bourgeons prostatiques ; glandes de Cowper présentes.			
682	Ebauche de vésicules séminales ; nombreux petits bourgeons prostatiques ; glandes coagulantes peu développées ; glandes de Cowper présentes.	type ♂ B	type ♂ D'	type ♂ normal
683	Vésicules séminales peu différenciées ; bourgeons prostatiques assez peu développés ; glandes coagulantes peu développées ; glandes de Cowper présentes.	type ♂ normal	type ♂ normal	id.
684	id.	id.	id.	id.
685	Ebauches de vésicules séminales ; bourgeons prostatiques absents ; glandes coagulantes absentes ; glandes de Cowper présentes.	id. (type C)	type ♂ F'	type intersexuel avec prédominance mâle (urètre fermé mais situé entre les bords inférieurs du repli balano-préputial).
687	Vésicules séminales, glandes coagulantes et bourgeons prostatiques très développés ; glandes de Cowper présentes.	type ♂ normal	type ♂ D'	type ♂ normal
690	id.	id.	id.	id.
688	id.	id.	type ♂ E'	id.
689	id.	id.	id.	id.
782	Vésicules séminales et glandes coagulantes bien développées ; bourgeons prostatiques nombreux moyennement développés ; glandes de Cowper présentes.	type ♂ mais l'utricule prostatique présente une large cavité.	type ♂ normal	id.
25 mgr. T. + 2,5 mgr. O.				
25 mgr. T. + 7,5 mgr. O.				

TABLEAU N° X (suite)

Dose d'hormone infectée à la mère	N° de l'animal	Sexe	Etat des glandes annexes	Type sexuel de l'urètre prostatique (au niveau du point d'aboutissement des voies génitales dans l'urètre)	Type sexuel de la partie médiane du sinus tro-génital	Type sexuel du tubercule génital
25 mgr. T. + 7,5 mgr. O.	786 (foetus autolyse)	♂	Vésicules séminales ? glandes coagulantes bien développées ; nombreux bourgeons prostatiques assez développés.	Tissus trop lésés pour pouvoir être étudiés.	id.	id.
	783 (foetus autolyse)	♀	Vésicules séminales, glandes coagulantes et nombreux bourgeons prostatiques bien développés ; glandes de Cowper présentes.	type ♂ B	type ♂ A'	id.
	784	♀	Vésicules séminales assez peu développées ; glandes coagulantes et nombreux bourgeons prostatiques bien développés.	id.	type ♂	type ♂ normal
	785	♀	id.	id.	type ♂ C'	? (tubercule détruit)
12,5 mgr. T. + 14,25 mgr. O.	842	♀	Vésicules séminales moyennement développées ; glandes coagulantes bien développées, les autres lobes prostatiques assez peu développés.	type ♂ mais utricule prostatique inexistant (l'épithélium müllérien arrive au contact de l'épithélium urétral).	type ♂	type ♂
	843	♂	V. S. et gl. c. comme chez le fœtus N° 842, bourgeons prostatiques assez développés.	id.	type ♂	type ♂
	845	♀	Vésicules séminales ; courtes glandes coagulantes assez bien développées ; bourgeons prostatiques courts.	type ♂	type ♂	type ♂

759	♂	Vésicules séminales et glandes coagulantes bien développées; nombreux bourgeons prostatiques peu développés.	type ♂ D	type ♂ normal	type ♂ normal
761	♂	id.	id.	type ♂ D'	id.
762	♂	id.	type ♂ normal	type ♂ normal	type mâle mais les bords du repli balano-préputial sont moins rapprochés que chez le mâle normal.
763	♂	id.	type ♂ D	id.	id.
765	♂	id.	id.	id.	id.
(foetus autolysé)	760	id.	id	id.	type ♂ mais l'urètre est située assez bas, presque entre les bords du repli balano-préputial qui sont restés écartés.
	764	Vésicule séminale droite présente mais peu différenciée; la gauche absente; glandes coagulantes et bourgeons prostatiques très peu développés.	id.	type ♂ D'	id.
848	♂	Vésicules séminales et glandes coagulantes bien développées; bourgeons prostatiques moyennement développés.	type ♂ mais utricule prostatique très développé.	type ♂	type ♂
15,625 mgr. T. + 14,062 mgr. O.					
15,625 mgr. T. + 14,062 mgr. O.					

de discuter : c'est l'état comparatif de développement des bourgeons prostatiques ventraux et dorsaux :

Chez les animaux des portées n^{os} 13 et 14 nous avons signalé la présence, chez tous les fœtus, de bourgeons prostatiques ventraux en général nombreux ; mais, dans tous les cas, ces bourgeons sont extrêmement peu développés ; ce sont des saillies de la paroi ventrale, arrondies ou ovoïdes et non des cordons allongés ; l'aspect rappelle celui des bourgeons prostatiques rudimentaires des mâles féminisés. Il en est d'ailleurs de même chez le mâle n^o 782 de la portée n^o 8. Quelle est la cause de ce faible état de développement de ces bourgeons ventraux qui contraste avec un développement considérable des vésicules séminales, de la prostate ou de certains bourgeons prostatiques dorsaux. Est-il dû à la présence de fortes doses d'hormones œstrogène ? Ceci paraît peu vraisemblable car il faudrait alors admettre une différence de sensibilité, vis à vis de cette hormone, des parois ventrale et dorsale de l'urètre. Est-ce le stade de développement des fœtus qui entre ici en jeu : les fœtus ainsi affectés ont été sacrifiés au vingtième ou au ving-et-unième jour ; à cet âge les bourgeons prostatiques ventraux sont très développés chez les mâles normaux ; mais le poids de ces fœtus est faible, il oscille, dans la plupart des cas, aux environs de 800 milligrammes : or, chez des embryons normaux de ce poids, les vésicules séminales sont présentes ainsi que les ébauches des glandes coagulantes mais les bourgeons prostatiques ventraux et latéraux n'ont pas encore apparu. Malgré l'âge avancé des fœtus, ce serait donc un retard de développement qui serait responsable de cet effet particulier.

Cependant l'état de développement de certains bourgeons prostatiques doit retenir l'attention ; chez quelques animaux une particularité intéressante a en effet été observée. Nous la décrirons telle qu'elle se présente chez le fœtus mâle n^o 763 : après avoir reçu l'extrémité inférieure des canaux éjaculateurs, la paroi dorsale de l'urètre s'incurve fortement, présentant une concavité dorsale ; les bords latéro-dorsaux de l'urètre proéminent alors assez fortement du côté dorsal ; on observe à ce niveau l'émission de quelques bourgeons prostatiques puis dans les coupes suivantes, ce bourgeonnement a cessé et la hauteur des rebords latéraux de l'urètre a diminué ; mais plus bas, au point où les deux os de la symphyse convergent et se rejoignent devant l'urètre, la courbure de l'urètre disparaît ; il se détache alors de chacun de ses bords latéro-dorsaux un paquet de bourgeons qui s'enfoncent de chaque côté du massif musculo-conjonctif dans lequel plonge le conduit urétral, et se dirigent verticale-

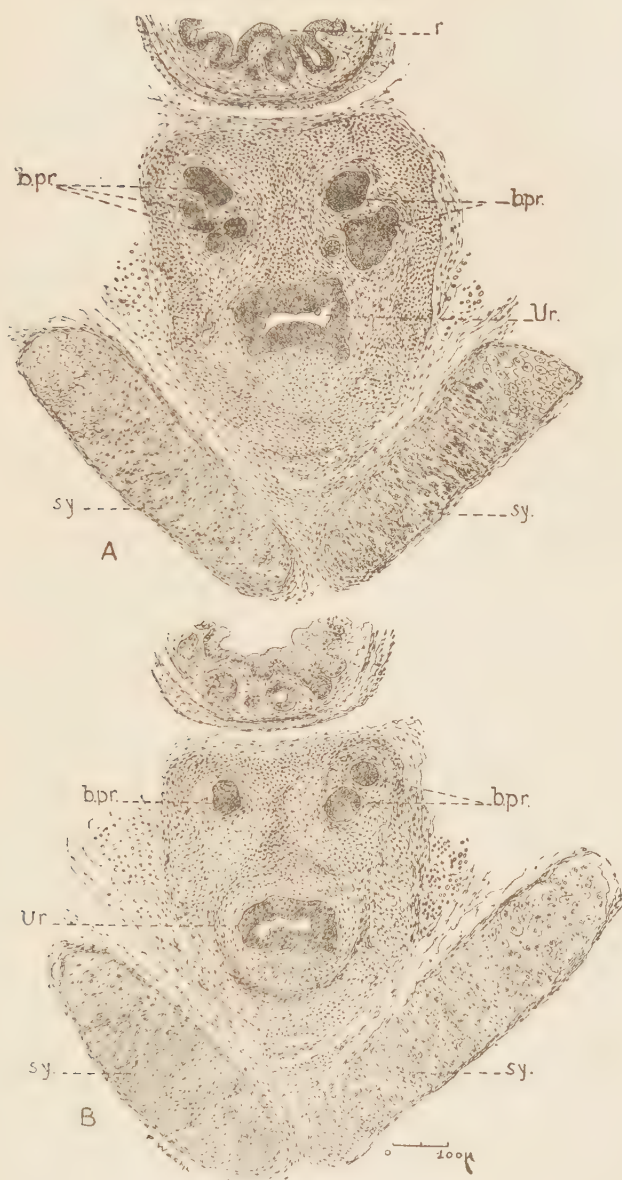


FIG. 30. — Deux sections histologiques, à 50 μ . d'intervalle, mettant en évidence le développement important des bourgeons prostatiques dorsaux (b. pr.), au niveau de la symphyse (sy.) chez l'embryon mâle de Souris N° 763, âgé de 20 jours et provenant d'une mère ayant reçu 15,6 mgr. de propionate de testostérone + 14,06 mgr. de dipropionate d'œstradiol (Ur. : urètre).

ment vers le bas. La figure n° 30 représente deux dessins des sections faites un peu au-dessous du point d'où se sont détachés ces cordons épithéliaux : en A on en observe une grande quantité des deux côtés de l'urètre, en B (coupe effectuée 50 μ au-dessous de A) il ne persiste plus que les plus longs. Ces bourgeons ont la même constitution histologique que les bourgeons prostatiques normaux que l'on observe plus haut sur les faces dorsales de l'urètre ; ce sont des cordons épithéliaux présentant de nombreuses mitoses ; le trajet vertical des plus longs atteint 135 μ , et, dans leur partie terminale, quelques couches de cellules conjonctives condensées autour de ces bourgeons les enveloppent un peu à la manière dont les canaux de Wolff d'un mâle sont entourés d'un manchon cellulaire bien individualisé, avant leur rencontre avec les vésicules séminales ; un léger œdème qui s'observe à ce niveau accentue cette ressemblance dont le dessin B de la figure n° 30 donne une idée. Chez un mâle au même niveau on n'observe rien de semblable, au point où les extrémités des deux os de la symphyse se rejoignent antérieurement (et même bien au-dessus), l'urètre a un contour ovoïde, est entouré par un manchon conjonctif et musculaire dans lequel on ne distingue aucune individualisation en formations cylindriques dorsales, ni aucun cordon épithélial prostatique. Les derniers bourgeons prostatiques dorsaux que l'on observe chez le mâle normal sont émis beaucoup plus haut ; ils sont courts, dirigés dans un plan horizontal et jamais ils ne s'enfoncent en direction caudale.

Une disposition semblable à celle que nous avons décrite chez l'animal 763 se retrouve chez les autres fœtus de la portée ; les bourgeons dorsaux sont même extrêmement nombreux chez la femelle n° 760. Le même phénomène s'observe chez le mâle n° 782 de la portée n° 9 et à un moindre degré chez les autres animaux de cette portée.

Quelle est la signification de ce bourgeonnement dorsal très particulier que nous n'avons observé ni chez les animaux provenant de mères ayant reçu seulement du propionate de testostérone, ni chez ceux provenant de mères ayant reçu uniquement du dipropionate d'oestradiol. Il est difficile de déterminer quels sont les agents qui sont à l'origine de cette particularité et de la direction caudale prise par ces bourgeons prostatiques. Le grand développement de ces cordons épithéliaux dorsaux, s'opposant à la condition rudimentaire des bourgeons prostatiques ventraux, traduirait-il simplement une sensibilité plus grande de la paroi dorsale du sinus uro-génital à l'hormone mâle ou au contraire une sensibilité maximum à l'action inhibitrice de l'hormone œstrogène vis-à-vis du développement des bourgeons prostatiques dans la paroi ventrale du sinus ? Les expériences réalisées jusqu'ici ne nous permettent pas de discuter ces vues théoriques.

F. EFFETS DES INJECTIONS SUR LE DÉVELOPPEMENT DU SINUS URO-GÉNITAL DES EMBRYONS.

Comme nous l'avons fait précédemment, nous distinguerons dans cette étude les modifications de la structure d'ensemble du sinus et de ses dérivés, (réactions d'ordre topographique) et les transformations de la structure histologique de sa paroi (réactions d'ordre histologique).

α) Modifications d'ordre topographique.

Les expériences qui ont été rapportées dans les chapitres I et II de cette première partie ont montré : 1^o que l'injection d'une hormone androgène à la mère en gestation inhibait le cloisonnement du sinus uro-génital des fœtus femelles ; 2^o que l'injection d'une hormone œstrogène déterminait le cloisonnement du sinus des embryons mâles. Suivant la nature sexuelle de l'influence hormonale à laquelle elle est exposée l'ébauche indifférenciée du sinus accomplit donc une histogenèse déterminée, de sens opposé dans les deux cas. Les expériences réalisées ici vont nous permettre d'établir comment évolue cette ébauche lorsqu'elle est soumise simultanément aux deux facteurs modelants : l'hormone androgène et l'hormone œstrogène, réunies en proportions diverses et bien déterminées.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-joint (Tableau n° X). Afin de donner une description plus précise des transformations observées, nous avons décrit séparément l'évolution de la partie supérieure du sinus uro-génital et celle de la partie médiane et inférieure ; c'est en effet au niveau de la partie supérieure du sinus, au point où débouchent les voies génitales et les bourgeons prostatiques (urètre prostatique) que les modifications de structure topographique déterminées par une action hormonale sont les plus accusées. Nous étudierons successivement ces deux régions du sinus :

Type sexuel de l'urètre prostatique :

Le type femelle normal, caractérisé par un seul cordon en continuité avec la région dorsale du sinus qui s'isole en portion vaginale, n'a été observé chez aucun animal. On peut dire que dans l'ensemble le type sexuel de la partie supérieure du sinus est le type mâle. Mais ce type mâle se présente sous plusieurs aspects ; pour faciliter et préciser les

descriptions nous avons représenté sur la figure n° 31 quatre dessins, à la chambre claire, du contour de l'urètre à ce niveau ; en A et B sont deux dessins de l'urètre prostatique des fœtus n°s 491 et 682. La topographie de cette région rappelle celle de jeunes fœtus mâles. Nous ne pensons pas que cet aspect particulier soit dû à un arrêt de développement de cette portion du sinus car les bourgeons prostatiques et les vésicules séminales sont présents ; tandis que le fœtus n° 491 ne pèse que 758 mgr., l'animal

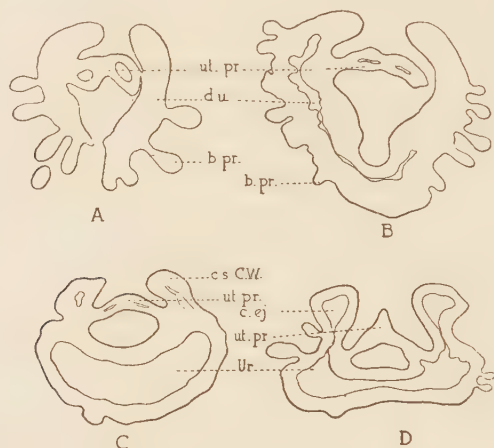


FIG. 31. — Quatre sections transversales de l'urètre prostatique, chez des fœtus de Souris provenant de mères ayant reçu des injections simultanées de propionate de testostérone et de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation : A : fœtus N° 491, B : fœtus N° 682, C : fœtus N° 685 et D : fœtus N° 760.

(b. pr. : bourgeon prostatique ; c. ej. : canal éjaculateur ; c. s. C. W. : cordon sinusaire reliant le canal de Wolff à l'urètre ; d. u. : diverticule urétral ; Ur. : urètre ; ut. pr. : utricule prostatique).

n° 682 atteint un poids de 1.130 mgr. ce qui caractérise ces deux types ce sont surtout les deux longs diverticules latéraux de l'urètre dans lesquels s'abouchent les canaux de Müller. En C est représenté un type mâle très voisin du type normal et en D l'aspect de l'urètre prostatique trouvé chez la plupart des fœtus de la portée n° 12 ; c'est également un aspect mâle typique mais caractérisé par la forme très particulière de l'utricule prostatique. Les canaux de Müller descendent très bas, l'utérus est relié à l'urètre par deux courtes travées de cellules du sinus qui dessinent alors, avec la paroi dorsale de l'urètre un triangle à angle dorsal très aigu. Chez le mâle normal l'utricule prostatique se bifurque en dessinant un arc de cercle fortement incurvé ; ce détail de structure est très caractéristique. La répartition des quatre types de structure topographique que nous venons d'examiner est indiquée dans le tableau n° X. Il est intéressant de remarquer que, chez les animaux ayant reçu de faibles doses d'hormones (portée n° 6 par exemple), le type mâle pur ne s'observe que chez les mâles, chez les femelles au contraire le type mâle est en général modifié (type A ou type B) ou quelquefois très particulier (type observé chez la femelle 494 et examiné dans le paragraphe précé-

dent). Dans les autres portées où de fortes doses d'hormone mâle (25 mgr.) et d'hormone œstrogène (plus de 5 mgr.) sont injectées, c'est le type mâle normal (C ou D) qui domine, on ne retrouve le type B que chez les fœtus plus développés.

Type sexuel de la partie médiane et inférieure de l'urètre :

Comme précédemment, nous n'avons pas trouvé un seul cas, parmi tous les animaux examinés, où le développement de cette portion médiane et inférieure du sinus se soit effectué suivant le type femelle ; nous n'avons jamais trouvé de cordon vaginal ni d'urètre femelle nettement distincts ou du moins bien délimités et en voie de séparation ; on peut dire que, dans l'ensemble, le développement de cette région du sinus s'est effectué suivant le type mâle ;

Cependant nous devons distinguer dans ce type mâle plusieurs catégories : la figure n° 32 représente le dessin (à la chambre claire) du con-

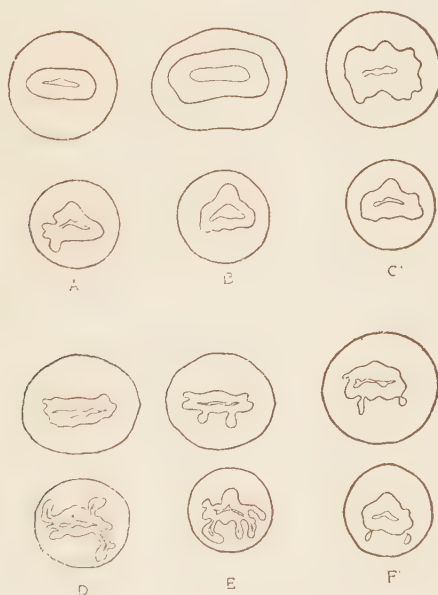


FIG. 32. — Dessins, à la chambre claire, du contour de l'urètre, à deux niveaux différents (partie médiane et partie inférieure) chez six fœtus de Souris provenant de mères ayant reçu des injections simultanées de propionate de testostérone et de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation :

A' : fœtus N° 491	B' : fœtus N° 492	C' : fœtus N° 490
D' : fœtus N° 687	E' : fœtus N° 689	F' : fœtus N° 760.

tour de l'urètre à deux niveaux différents, l'un dans la partie médiane l'autre dans la partie inférieure du sinus, chez six animaux ; le type sexuel du sinus est dans tous ces cas entièrement mâle dans la partie

médiane (dessins supérieurs) mais, l'examen des coupes sérieées révèle des caractères femelles dans la partie inférieure : Les types de structure représentés en A', B', C' montrent une légère avancée dorsale de la paroi postérieure de l'urètre. Cette saillie très nette représente-t-elle une petite ébauche vaginale non isolée du reste du sinus mais tendant cependant à s'individualiser ? il est difficile d'en décider d'après le seul examen des préparations mais il semble cependant qu'à ce niveau la tendance à la formation d'une ébauche vaginale n'ait pas été complètement inhibée ; et bien que cet aspect morphologique soit très différent du vagin normal, nous considérons qu'en ce point, le type sexuel n'est pas entièrement mâle mais a conservé ou a pris quelques caractères femelles. D'autre part, chez plusieurs animaux (dessins D', E', F'), on assiste à un bourgeonnement désordonné du sinus dont les parois dorsale, latérale ou ventrale émettent de nombreux diverticules glandulaires, semblables à des glandes urétrales très développées ; certains de ces diverticules sont situés dans le plan de symétrie du sinus, sur sa face dorsale ; en section l'urètre présente alors une forme triangulaire à sommet dorsal très accusé ; il est ainsi difficile d'établir s'il n'y a pas eu, dans ces cas, formation d'une ébauche vaginale rudimentaire (dessin E' de la fig. n° 32). L'interprétation des aspects morphologiques est donc délicate et les distinctions que nous avons faites, parmi tous les types de structure observés, sont nécessaires pour une étude précise. Dans la colonne 6 du tableau n° X est indiqué le type sexuel de cette partie médiane et inférieure de l'urètre conformément aux six catégories que nous avons définies ci-dessus.

Comme dans le cas précédent, il est intéressant de remarquer que les types A', B', C', se rencontrent surtout chez les animaux ayant reçu de faibles doses d'hormones : en particulier les femelles N°s 492 et 494 présentent cette avancée dorsale de l'urètre correspondant sans doute à une petite ébauche vaginale ; il semble que dans ces cas, l'action conjuguée de l'hormone œstrogène injectée et de l'hormone femelle propre des embryons impose quelques caractéristiques femelles au sinus, malgré la présence de l'hormone mâle injectée. Au contraire quand de fortes doses d'hormone mâle sont injectées en même temps que des doses élevées d'hormone œstrogène, c'est l'action androgène qui domine et modèle seule le sinus (type mâle normal ou type D' des animaux de la portée n° 12).

L'examen du tableau indique qu'il est difficile d'établir une loi générale permettant de prévoir la réaction du sinus des embryons à une injection d'une certaine quantité des deux hormones dans un rapport donné : d'une part nous ne savons pas si les deux hormones pénètrent dans la circulation des embryons, dans le même rapport que celui qui existait dans le mélange injecté à la mère ; d'autre part les quantités reçues par chaque embryon sont sûrement très variables ; il n'y a qu'à se rappeler ici les différences que nous avons notées dans le développement des canaux de Müller des embryons d'une même portée ou dans la stimulation des glandes annexes. Trop d'inconnues existent dans ces expériences pour pou-

voir préciser davantage, à l'heure actuelle, les lois de réaction du sinus à *un rapport donné des deux hormones*. Nous concluons simplement ici que pour des doses élevées d'hormone mâle (de 15 à 25 mgr.) associées à des doses également élevées d'hormone œstrogène (7 à 14 mgr.) chez la plupart des animaux l'hormone androgène domine quantitativement l'hormone œstrogène et impose seule son action modelante.

Il est enfin une modification de la partie médiane du sinus qui se rencontre chez les animaux ayant reçu des doses élevées des deux hormones (portées n° 8 et 10) : c'est une incurvation de la paroi dorsale, qui se produit légèrement au-dessous de celle qui existe déjà au niveau où les canaux éjaculateurs débouchent dans l'urètre ; cette paroi dorsale a alors une convexité dirigée ventralement et les rebords latéraux de cette dépression émettent de nombreux prolongements d'où partent des bourgeons glandulaires. C'est là une modification de structure peu importante (et n'ayant pas de rapport avec le type sexuel du sinus) mais très caractéristique des animaux des deux sexes de ces portées ; nous l'avons d'ailleurs mentionnée dans le paragraphe consacré à l'étude des glandes annexes de ces animaux.

β) *Modifications d'ordre histologique.*

Chez les animaux des portées n° 7 et n° 8, les parois épithéliales de l'urètre ont conservé leur type histologique normal, avec des cellules à petit noyau polygonal et un cytoplasma présentant une aire claire bien nette. Il semble cependant que ces aires claires soient moins abondantes que chez les témoins, et que l'hormone œstrogène injectée ait provoqué une légère diminution de la teneur en glycogène de ces cellules. Nous ne savons malheureusement pas quelle fraction du dipropionate d'œstradiol injecté à la mère, a pénétré dans la circulation embryonnaire mais il est intéressant de noter l'absence de métaplasie de ces cellules du sinus chez les fœtus de ces portées ; nous rappellerons simplement que des doses équivalentes de la même hormone œstrogène, injectées seules à la mère, provoquent une métaplasie très marquée des cellules du sinus, chez les descendants des deux sexes. Il est possible que dans ces deux cas où l'hormone mâle a été injectée en forte dose (12,5 et 25 mgr.) avec l'hormone œstrogène, les fœtus aient reçu une dose beaucoup plus faible de cette dernière substance, ou que l'hormone

mâle ait, d'une manière quelconque, inhibé les effets de l'hormone œstrogène. Dans la portée n° 9, les aires claires sont présentes dans l'urètre du fœtus n° 782 ; chez les fœtus n° 784 et 786 il semble qu'il y ait un début de métaplasie mais comme nous avons à faire à des tissus lysés en partie il est difficile de se prononcer.

Le cas de la portée n° 6 est intéressant : chez les fœtus mâles n° 490 et n° 491, on peut déceler seulement un début de métaplasie mais cette dernière est très nette chez les fœtus femelles n° 492 et n° 494. Les aires claires ont totalement disparu, les noyaux sont devenus globuleux, turgescents, le cytoplasma éosinophile. Nous rappellerons que la mère de ces animaux avait reçu de faibles doses d'hormone (6,25 mgr. de propionate de testostérone + 1,25 mgr. de dipropionate d'œstradiol). Comme cela s'était produit pour les réactions d'ordre topographique, tout se passe comme si l'action conjuguée de l'hormone femelle propre des fœtus et de l'hormone œstrogène étrangère avait dominé l'action de l'hormone androgène injectée ; la métaplasie a pu ainsi se produire chez les femelles ; au contraire, chez les mâles, l'action de l'hormone mâle des fœtus et de l'hormone androgène étrangère aurait contrebalancé l'effet de l'hormone œstrogène injectée ne permettant qu'une métaplasie à peine ébauchée. Cet effet « inhibiteur » ou « antagoniste », au moins apparent, de l'hormone androgène injectée simultanément, vis à vis de l'action propre de l'hormone œstrogène est bien mis en évidence chez les fœtus des portées n° 13 et 14. Les mères de ces portées ont reçu 14 mgr. de dipropionate d'œstradiol + 15,6 mgr. de propionate de testostérone ; cette dose d'hormone œstrogène injectée seule serait largement suffisante pour provoquer une métaplasie extrêmement marquée dans les parois épithéliales du sinus. Or, chez aucun des fœtus de cette portée, on ne trouve de métaplasie complète : les aires claires sont absentes chez tous les animaux, le glycogène a donc disparu ou fortement diminué, mais les noyaux de l'épithélium sont restés petits et polygonaux, intensément colorés ; le cytoplasma des cellules lui-même est sombre et avec les colorations effectuées (hémalum-éosine-safran), on distingue autour du noyau une zone cytoplasmique très foncée. Tout au plus chez la femelle n° 764 et le mâle n° 759 peut-on retrouver quelques indices histologiques faisant penser à un début de métaplasie ; mais dans aucun de ces cas les parois épithéliales ne se sont épaissies et n'ont pris l'aspect histologique que l'on observe chez

les descendants de mères ayant reçu seulement de l'hormone œstrogène ; de même les cordons du sinus qui relient l'urètre aux voies génitales n'ont subi ni hyperdéveloppement ni métaplasie véritable. Ils sont restés très minces et extrêmement courts. On constate enfin que c'est dans la paroi ventrale de l'urètre prostatique que l'on retrouve le plus facilement les indices de métaplasie ; là les noyaux sont plus globuleux et plus serrés que dans la paroi dorsale ; il se peut que l'effet de l'hormone androgène se soit fait davantage sentir du côté dorsal. Ceci serait en accord avec ce que nous avons déduit de l'étude du développement des bourgeons prostatiques.

G. EFFETS DES INJECTIONS SUR LE DÉVELOPPEMENT DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES.

La dernière colonne du tableau n° X indique le type sexuel du tubercule génital des différents fœtus étudiés histologiquement. Comme on pouvait déjà s'en rendre compte par l'examen, à la loupe binoculaire, des nouveau-nés, ces organes génitaux externes ont pour la plupart été fortement masculinisés. Seules les femelles provenant de mères ayant reçu de faibles doses d'hormones, ont conservé un tubercule génital de type femelle ou seulement très faiblement masculinisé. Dès que les doses d'hormones injectées s'élèvent on assiste à une masculinisation accentuée du tubercule génital des fœtus des deux sexes : d'une façon générale les organes génitaux externes de la plupart de ces animaux sont de type mâle exclusif ; cependant on observe encore chez quelques fœtus (femelle n° 685, mâle n° 761, femelle n° 760) une masculinisation incomplète (urètre situé en position intermédiaire ; entre les bords inférieurs de la lame balano-préputiale, repli balano-préputial incomplètement fermé).

Conclusions du chapitre III de la première partie.

Consécutivement à l'injection d'un mélange de dipropionate d'œstradiol et de propionate de testostérone à la souris en gestation, on observe des effets masculinisants et des effets féminisants chez les fœtus des deux sexes. Pour les doses d'hormones utilisées dans nos expériences et *les rapports définis existant entre les quan-*

tités de substances androgène et œstrogène injectées, les résultats suivants peuvent être énoncées :

a) Dans les conditions des expériences jusqu'ici réalisées, les glandes génitales des embryons provenant des mères ainsi traitées ne présentent pas de caractères d'intersexualité. Quelques modifications de la morphologie de ces gonades ont cependant été observées, elles reproduisent celles qui sont obtenues par l'injection de l'une des deux hormones.

b) Lorsque les doses des deux hormones injectées à la mère sont élevées on n'observe qu'un très faible développement des mamelons des embryons ; plusieurs fœtus sont même totalement dépourvus de mamelons.

c) Parmi les fœtus des portées provenant de mères ayant reçu de 11 à 14 mgr. de dipropionate d'œstradiol et de 12 à 15 mgr. de propionate de testostérone plusieurs d'entre eux (4 mâles et 3 femelles) possèdent des canaux de Wolff et de Müller très développés ; des mitoses sont présentes dans les deux catégories de voies génitales témoignant de la double stimulation qui s'est exercée dans les organismes de ces embryons. Chez d'autres individus l'une des deux voies génitales est légèrement atrophiée.

d) Quelques fœtus présentent des particularités anatomiques : absence de fusion, plus ou moins complète, des canaux de Müller (qui restent totalement distincts dans un cas), présence de ramifications, sortes de diverticules, issues de la partie inférieure des canaux de Müller.

e) Le développement des glandes annexes présente de grandes variations suivant les doses injectées à la mère. Les fœtus nés de mères ayant reçu de fortes doses des deux hormones possèdent en général des vésicules séminales et les glandes annexes assez bien développées mais les bourgeons prostatiques (principalement ceux des lobes ventraux) sont courts.

f) Les cellules des parois épithéliales du sinus uro-génital des embryons provenant de mères ayant reçu 14 mgr. de dipropionate d'œstradiol et 15 mgr. de propionate de testostérone, n'ont pas subi de métaplasie ni de prolifération.

g) La partie médiane et inférieure du sinus uro-génital et les organes génitaux externes de la grande majorité des fœtus présentent des caractères de masculinisation accentués et ont dans la plupart des cas, acquis le type mâle exclusif.

CHAPITRE IV

Essais de modification de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par injection d'un extrait de testicules de fœtus de veau à la mère en gestation.

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié l'action sur la différenciation sexuelle des embryons de souris, des hormones génitales du groupe de la testostérone, androstérone et œstrone, ou de composés synthétiques artificiels (dihydrostilboestrol). Ces dernières substances mises à part, nous pouvons dire que toutes les hormones génitales que nous avons utilisées sont des hormones de mammifère adulte (soit qu'elles aient été extraites de la glande génitale ou des urines, soit qu'elles proviennent d'une transformation chimique de ces composés naturels).

Or les phénomènes d'intersexualité sont essentiellement des phénomènes d'ordre embryonnaire. Le problème de l'étude de l'action d'une substance hormonale embryonnaire sur la différenciation sexuelle de l'embryon de souris, se posait donc.

La présence dans le testicule fœtal du veau, d'un agent hormonal à action masculinisante (capable de provoquer la croissance de la crête du chapon) a été établie en 1932 par WOMACK E. B. et KOCH F. C. Bien que l'on ne puisse *a priori* assimiler ce principe masculinisant, extrait du testicule de fœtus de veau, à l'agent embryonnaire responsable du phénomène du free-martin, nous avons voulu voir s'il était capable de produire chez la souris des effets analogues à ceux que le second produisait sur l'appareil génital de l'embryon de vache.

Dans ce but, de nombreux testicules de fœtus de veau ont été récoltés ; nous en avons fait un extrait que nous avons injecté à la souris en gestation.

I. — Matériel et Méthodes de préparation de l'extrait de testicules de fœtus de veau.

a) *Récolte du matériel.*

Les testicules de fœtus de veau ont été récoltés aux abattoirs de La Villette du mois d'octobre 1938 au mois de mai 1939. La récolte a été effectuée de la façon suivante : dès qu'une vache en gestation était abattue, l'utérus était enlevé, et, après avoir dégagé le fœtus nous avons nous-mêmes prélevé immédiatement les testicules par incision du scrotum et ouverture de la vaginale.

Nous avons seulement prélevé les testicules des fœtus mesurant de 20 à 60 cm et délibérément laissé de côté les fœtus plus âgés. L'âge des fœtus ainsi castrés, évalué d'après leur taille, varie entre 3 et 6 mois. Aucun d'eux ne présentait de poils sur la peau, ni de crins à la queue (caractères qui apparaissent vers la fin du sixième, début du septième mois).

Les testicules prélevés (avec quelquefois un fragment d'épididyme resté accolé) deux fois par semaine (les matinées de grand abattage), entre 10 et 12 heures étaient rapportés au laboratoire et placés à la glacière vers 13 heures. Dans les vingt-quatre heures suivantes, ces tissus étaient finement broyés au broyeur Latapie et le liquide et la matière écrasée étaient recueillis dans de l'alcool légèrement acidifié par l'acide acétique, puis conservés à la glacière.

Le poids des récoltes journalières variait entre 7 et 45 grammes. Le poids moyen d'un testicule prélevé était de 0,5 gramme. Le poids total de l'ensemble des testicules récoltés (pesés avant d'être broyés) est de 533 grammes. Environ mille testicules ont été prélevés.

b) *Technique de préparation de l'extrait.*

Cette extraction, à partir du matériel récolté, a été effectuée au mois de juin 1939, sous la direction de M. le Dr GIRARD et dans son laboratoire, avec l'aide de MM. SANDULESCO, FRIDENSON et RAY. Nous donnons ci-dessous la succession des manipulations chimiques effectuées pour aboutir à la portion injectée :

1° L'ensemble alcool éthylique et tissus broyés est d'abord filtré sous pression réduite afin de retirer tout l'alcool. La portion solide

qui reste subit un nouvel épuisement dans l'alcool absolu, pendant 24 heures, et l'on obtient ainsi un résidu brun R 1.

2° L'alcool ainsi retiré, coloré en brun par un pigment et contenant des matières dissoutes est alors distillé au bain-marie, sous pression réduite. La distillation dure environ deux heures, la température du bain ne dépasse pas 60° ; on obtient ainsi un second résidu R 2.

3° On fait subir à R 1 un épuisement à l'acétone : ce résidu est placé, dans une cartouche filtrante, à l'intérieur d'un appareil à boules (du type Soxhlet) fixé au col d'un ballon contenant de l'acétone. On porte à ébullition au bain-marie. Les vapeurs d'acétone traversent les tissus, se condensent et coulent à reflux dans le ballon. On obtient ainsi de l'acétone tenant en dissolution une substance présumée.

4° L'acétone d'épuisement obtenue est réunie au résidu R 2 et l'ensemble distillé dans le vide. On obtient de cette façon une substance pâteuse.

5° Cette substance va subir un fractionnement qui permettra d'obtenir une fraction hydrosoluble et une portion éthérosoluble : pour cela la substance est dissoute dans 200 cm³ d'éther isopropylique. On laisse reposer la solution et, au bout d'un certain temps, elle se sépare en deux couches. En décantant, on obtient alors la séparation des fractions hydro et éthérosoluble.

6° La solution éthérée est lavée au bicarbonate de soude, puis on chasse le solvant. Le résidu sec obtenu pèse 7,711 grammes. On dissout cette substance, au bain-marie, dans l'huile d'olive pure. La dissolution complète est obtenue pour un volume total (solvant et substance dissoute) de 27 centimètres cubes.

7° La fraction hydrosoluble est complétée avec H²O de façon à obtenir un volume de 20 centimètres cubes.

En résumé les 533 grammes de testicules de fœtus de veau ont été broyés puis épuisés totalement à l'alcool et à l'acétone. L'extraction des matières dissoutes dans ces solvants utilisés nous a finalement donné deux fractions :

a) une fraction hydrosoluble ramenée à un volume de 20 cm³.

b) une fraction soluble dans l'éther isopropylique, pesant 7,711 grammes. Elle a été dissoute dans l'huile d'olive pure de façon à obtenir une solution dont le volume total est de 27 cm³.

11. — Etude des effets de la fraction éthersoluble de l'extrait de testicule de fœtus de veau (1).

A) Recherche du pouvoir androgène de l'extrait.

Étant donné la quantité très limitée d'extrait que nous a livré le procédé d'extraction utilisé, nous n'avons pu effectuer qu'un nombre restreint d'essais pour mettre en évidence des propriétés androgènes dans cette fraction éther-soluble :

Des injections de 0,5 à 1 cm³ effectuées par voie sous-cutanée à des souris mâles castrées n'ont provoqué au bout de huit jours qu'une faible réaction de l'épithélium des vésicules séminales ; l'introduction directe de 1/40 à 1/20 cm³ de l'extrait à l'intérieur de la vésicule séminale du rat castré n'a provoqué au 3^e ou 4^e jour que des réactions irrégulières de la couche épithéliale : en certains points de ces vésicules l'épithélium est légèrement plus élevé que chez les castrats témoins, en d'autres régions il est totalement atrophié.

Nous avons pris également comme test de l'activité androgène de cet extrait le repli balano-préputial de la souris femelle. Les femelles gravides ayant reçu des quantités de 0,5 à 1 cm³ de l'extrait ont été sacrifiées 4 à 8 jours après l'injection. Nous avons examiné sur coupes sériées la région clitoridienne de ces animaux : chez aucun d'entre eux le repli balano-préputial ne s'est clivé ; les deux lames épithéliales sont restées intimement soudées ; cependant chez plusieurs femelles (femelles n^o 560, 578) nous avons observé un épaissement marqué du repli balano-préputial et l'existence de mitoses dans les couches basales de ses deux lames. Ces constatations indiquent donc que l'extrait obtenu possède un très faible pouvoir androgène.

(1) Un trop petit nombre d'expériences ont été effectuées jusqu'ici avec la fraction hydrosoluble pour que nous puissions les rapporter dans ce travail. Aucun effet sur la différenciation sexuelle des embryons de souris n'a d'ailleurs été obtenu.

B) Etude de l'effet, sur la différenciation sexuelle des embryons, des injections d'extrait de testicule de fœtus à la souris en gestation.

Une série de souris femelles en gestation ont reçu des injections de quantités variables de cet extrait ($1/4$ à 1 cm^3) à divers stades de la gravidité. Le tableau n° XI résume les diverses conditions expérimentales (âge des embryons au moment de l'injection et du sacrifice, doses injectées). Bien que de telles injections aient déterminé l'arrêt de la gestation et la résorption des fœtus chez quelques femelles, dans la majorité des cas l'évolution de la gravidité n'a pas été perturbée et des nouveau-nés vivants ont pu être obtenus. Les divers animaux provenant des mères ainsi injectées (nouveau-nés ou embryons prélevés à divers stades de la gestation) ont été autopsiés, examinés à la loupe binoculaire puis fixés au liquide de Bouin ou de Zenker et leur tractus génital étudié en coupes sériées. Nous examinerons successivement les effets de ces injections sur les fœtus de sexe femelle et les fœtus de sexe mâle.

Effets sur la différenciation sexuelle des embryons de sexe femelle.

14 embryons ou nouveau-nés, de sexe femelle, provenant de mères ainsi injectées ont été étudiés. L'appareil génital de la plupart des animaux est normal, il ne présente pas de modifications histologiquement décelables. *Cependant chez quelques nouveau-nés nous avons pu déceler des indices d'une modification légère de la différenciation sexuelle et observer des transformations correspondant à un faible degré de masculinisation.* Ces modifications ne sont nettes que chez les femelles d'une seule portée ; il est vraisemblable que les variations qui existent dans les effets observés parmi tous les animaux étudiés tiennent d'une part à une absorption différente de la substance injectée, par la mère, et d'autre part à une distribution variable de cette substance aux embryons d'une même portée.

Ce sont les femelles de la portée E. T. F.₄ qui présentent les modifications que nous venons de signaler ; à l'examen à la loupe binoculaire leur tractus génital apparaissait normal mais l'étude histologique a révélé des altérations de la structure des ovaires, et des modifications de nature intersexuelle dans d'autres parties du tractus génital. Nous étudierons successivement ces diverses transformations :

a) *Glandes génitales* : Les glandes génitales de ces femelles ont un volume normal et en général une couche corticale bien développée, quelquefois même hypertrophiée par rapport aux témoins ; les ovogonies sont plus volumineuses, surtout dans la partie centrale de la glande. Trois de ces femelles possèdent des ovaires présentant des altérations de structure très nette ; celles-ci sont particulièrement accusées chez le nouveau-né n° 564 et deux sections histologiques des ovaires de cet animal sont représentées sur la figure n° 33 :

La couche corticale de ces deux ovaires est très irrégulière : très épaisse en certaines régions, elle est réduite à de minces lambeaux en d'autres ; *dans les deux ovaires elle est totalement interrompue en plusieurs points* : au-dessous de l'épithélium germinatif et directement à son contact, on aperçoit alors des cellules d'aspect mésenchymateux souvent disposées en travées parallèles à la surface, à la façon d'une albuginée épaissie. En d'autres régions la continuité du cortex est différemment altérée : les plages d'ovogonies sont dissociées, séparées par des travées d'éléments mésenchymateux venant de la région centrale.

La zone centrale de l'ovaire présente également des modifications : on observe un arrangement de ses éléments en travées parallèles, une disposition plus ou moins nette en faisceaux qui s'insinuent dans la couche corticale, la désagrègent et parviennent en certains points jusqu'au contact de l'épithélium germinatif. Dans cette zone médullaire hypertrophiée, on distingue des éléments d'aspect mésenchymateux et d'autres cellules rappelant les cellules mésothéliales qui entourent les ovogonies. Plusieurs de ces éléments sont en division. Entre ces travées existe une matière granuleuse, légèrement éosinophile provenant vraisemblablement du cytoplasme des gonies ayant subi une dégénérescence.

Autant que permet d'en décider l'examen histologique il semble que c'est le développement, l'extension des éléments de la zone médullaire qui ont provoqué les altérations, les irrégularités et les dégénérescences locales de la zone corticale ovarienne.

Une désorganisation du cortex, analogue, quoique beaucoup moins accentuée, se retrouve dans certaines régions des ovaires de deux autres femelles de cette portée (nouveau-nés n° 561 et 562). Il est important de noter ici que les animaux qui présentent ces

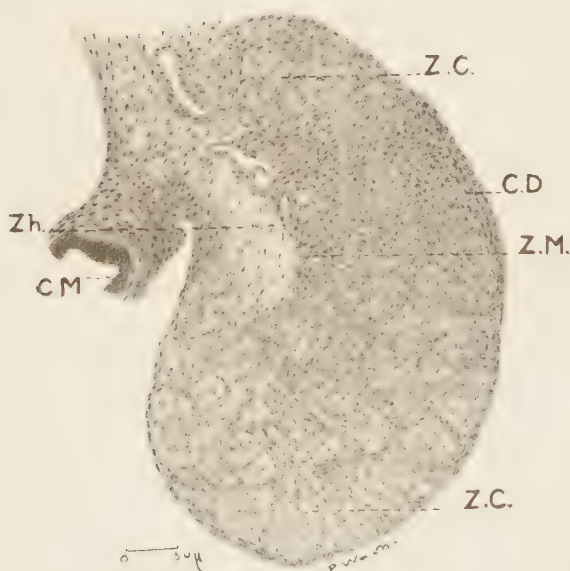
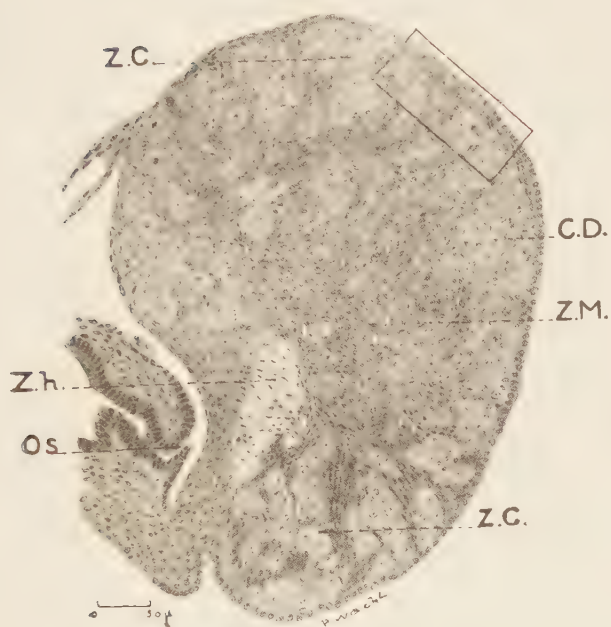


FIG. 33. — Sections histologiques de deux ovaires de la Souris femelle nouveau-née N° 564, provenant d'une mère ayant reçu des injections d'extrait de testicule de fœtus de veau pendant la gestation : le cortex ovarien est interrompu et désagréé en plusieurs points.

altérations des ovaires appartiennent à la lignée XXX ; l'étude histologique des glandes génitales des femelles normales de cette lignée sélectionnée ne révèle pas de modifications comparables à celles que nous avons décrites chez ces animaux traités : on observe bien, chez les témoins, quelques irrégularités dans la couche corticale, quelques épaisissements mésenchymateux entre l'épithélium et la zone externe du noyau cortical, mais ce sont là des modifications qui n'intéressent que la couche superficielle du cortex, et ne pénètrent pas en profondeur. L'aspect des ovaires de tous les témoins que nous avons examinés est nettement différent de celui des ovaires de ces animaux provenant de mères injectées.

Les capsules ovariennes sont présentes chez tous ces animaux.

b) *Voies génitales.*

Tubules mesonéphriques antérieurs : Chez une souris femelle nouveau-née normale, on trouve, plongés dans le mésenchyme de la capsule ovarienne un petit nombre de tubules épithéliaux représentant les vestiges des tubules mesonéphriques antérieurs et constituant l'époophore. Ces tubules sont toujours peu nombreux (on en dénombre trois ou quatre dans une section transversale) et leur lumière ne présente pas de dilatation ; le dessin E de la figure n° 34 représente une section histologique de l'époophore d'une femelle nouveau-née normale.

Chez plusieurs femelles de la portée E. T. F.₄ nous avons observé, à l'intérieur de la capsule ovarienne, un grand nombre de tubules mesonéphriques (plus de 10 dans certaines sections) ; l'ensemble de ces tubules constitue un petit épидидyme ; enfin certains de ces tubules sont fortement dilatés ; les dessins A, B, C, D de la figure n° 34 représentent des sections histologiques de cet organe chez les femelles n° 564, 562 et 563. La comparaison avec le dessin E met en évidence la stimulation de développement qu'ont subie ces tubules. Cette transformation constitue un indice de masculinisation très net.

Canaux de Wolff : Ils font défaut chez toutes les femelles ; on n'en retrouve que les rudiments des extrémités inférieures, normalement présents chez toutes les femelles.

Canaux de Muller : Ils sont complets et bien développés chez toutes les femelles ; les trompes, les cornes utérines et le corps de l'utérus sont bien individualisés et ne présentent aucune trace d'inhibition de leur développement.

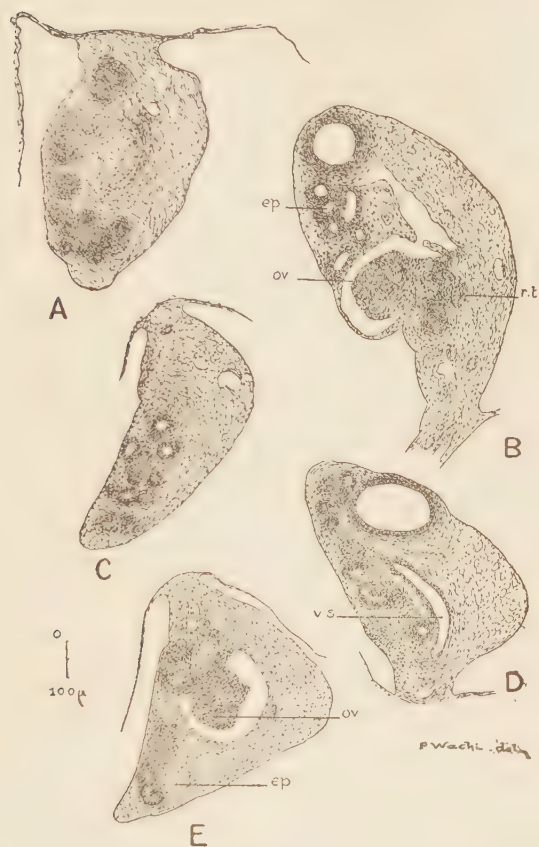


FIG. 34. — Sections histologiques de la capsule ovarienne, intéressant les tubules mesonéphriques antérieurs de diverses souris femelles nouveau-nées : A-D : nouveau-nés provenant d'une mère ayant reçu des injections d'extraît de testicule de fœtus de veau pendant la gestation (numéros des nouveau-nés : A : 564, B : 562, C et D : 563). E : femelle normale nouveau-née (715 b).

(ep. : tubules de l'épididyme ; OV. : ovaire ; r. t. : tubules du rete ; V. S. : vaisseau sanguin).

c) Glandes annexes.

Les vésicules séminales et les glandes coagulantes sont absentes chez toutes les femelles nées des mères injectées.

Par contre des *bourgeons prostatiques* ventraux et latéraux ont pu être mis en évidence chez quelques femelles nouveau-nées.

La figure n° 35 représente un dessin d'une coupe histologique de l'urètre, effectué à un niveau légèrement inférieur à celui du col vésical de la femelle n° 561 ; on distingue sur la face ventrale de l'urètre et sur ses faces latéro-ventrales plusieurs bourgeons épithéliaux constitués par des cellules à noyau globuleux, à cytoplasme éosinophile fortement teinté ; les aires claires ont dis-

paru dans ces bourgeons comme elles disparaissent normalement dans les ébauches prostatiques ; plusieurs cellules sont en mitose.

Nous avons également observé des ébauches prostatiques semblables chez les femelles 562, 564, 563 et 565 ; dans ces divers cas

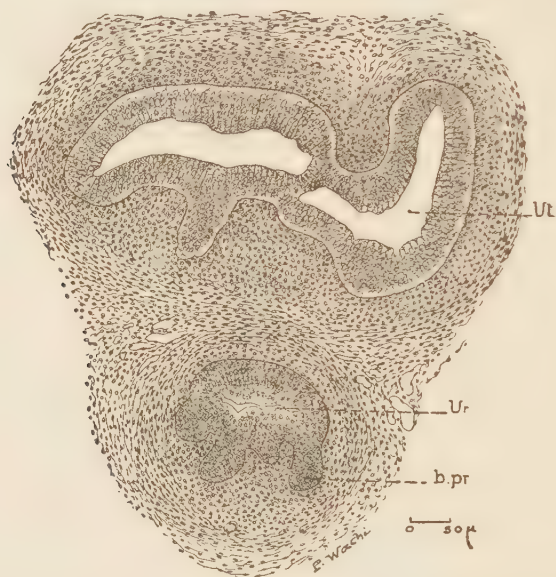


FIG. 35. — Section transversale de l'urètre, à un niveau légèrement inférieur à la jonction des deux cornes utérines, chez la Souris femelle nouveau-née N° 561, provenant d'une mère ayant reçu des injections d'extrait de testicules de fœtus de veau pendant la gestation. Sur la face ventrale de l'urètre (Ur.) on aperçoit des bourgeons prostatiques (b. pr.) (Ut. : utérus).

on observe de grandes variations dans le développement de ces bourgeons ; tantôt il s'agit seulement de renflements globuleux des assises externes de l'urètre tantôt de minces évaginations digitiformes plus ou moins allongées ; mais dans ces différents cas la prolifération cellulaire est toujours abondante dans les assises basales de l'urètre, et au niveau du point où sont émis les bourgeons, les transformations morphologiques des cellules sont très nettes. Chez quelques femelles des autres portées nous avons observé des rudiments d'ébauches prostatiques ventrales.

Chez toutes ces femelles la position de ces petites ébauches prostatiques est remarquablement constante : les bourgeons apparaissent sur la face ventrale de la région la plus craniale de l'urètre, immédiatement au-dessous du col vésical, à un niveau légèrement inférieur à celui qui correspond à la jonction des parois épithéliales des deux canaux de Müller.

N° des portées	Age des embryons au moment		Dose totale injectée	Nombre, sexe et état des embryons	Poids des embryons (mgr)	No du pré- lèvement des embryons	No de la mère
	de la 1 ^{re} injection	de la 2 ^e injection					
E. T. F. ₁	4 jours avant la parturition	nouveaux-nés	1/4 cc.	1 ♂ vivant 6 } 1 ♀ vivante 4 fœtus morts	non pesé id.	555 556	
E. T. F. ₂	id.	id.	1/2 cc.	1 ♀ vivante 3 } 1 ♀ vivante 1 fœtus mort	id. id.	558 a 558 b	560
E. T. F. ₃	5 jours avant la parturition	id.	1 2 cc.	1 ♂ vivant 6 } 1 ♀ vivante 1 animaux laissés à la mère	id. id.	575 A 575 B	
E. T. F. ₄	7 jours avant la parturition	id. id.	1 cc.	1 ♀ vivante 4 } 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 6 } 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♀ sacrifiée à l'âge de 3 jours	id. id. id. id. id. id.	561 562 563 564 565 568	
E. T. F. ₅	4 j. 14 h.	16 j. 11 h.	1/2 cc.	résorption			583
E. T. F. ₆	5 ^e jour	16 ^e jour	1/2 cc.	résorption			569
E. T. F. ₇	5 j. 18 h.	21 j. 12 h.	1/2 cc.	résorption			
E. T. F. ₈	6 j. 14 h.	15 j. 11 h.	1 cc.	1 ♂ vivant 6 } 1 ♂ vivant 1 ♂ mort 4 } 1 ♂ vivant 1 fœtus en résorption	282 non pesé 318 220 291	572 A 572 B 573 A 573 C 573 B	574
E. T. F. ₉	7 j. 14 h.	12 j. 10 h.	1 cc.	1 ♀ vivante 9 } 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♀ vivante 1 ♂ vivant 1 ♂ vivant 1 ♂ vivant 1 ♂ vivant	873 812 769 821 954 647 886 857 867	579 580 A 580 B 580 C 581 A 581 B 581 C 581 D 581 E	578

d) *Sinus uro-génital.*

Il présente un cloisonnement en urètre femelle et cordon vaginal comme chez les femelles normales.

e) *Organes génitaux externes.*

Ils sont toujours du type femelle exclusif.

Effets sur la différenciation sexuelle des embryons de sexe mâle.

D'une façon générale la différenciation sexuelle des embryons de sexe mâle n'a pas été troublée par les injections d'extrait de testicule de fœtus de veau à leur mère : Les glandes génitales sont des testicules bien développés, les voies génitales sont représentées par les épидидymes, les canaux de Wolff, l'urètre mâle ; les canaux de Müller ont regressé selon le mode habituel. Les organes génitaux externes sont de type mâle.

Cependant les fœtus de la portée E. T. F.₉ présentent, par rapport aux témoins, des caractéristiques morphologiques qui pourraient s'interpréter comme le résultat d'une stimulation du développement des diverses parties de leur tractus génital mâle ; nous examinerons brièvement ci-dessous ces particularités :

Les testicules de ces embryons (fœtus n° 581 A à 581 E) sont très développés ; les tubules séminifères sont larges et contiennent de très nombreux éléments germinaux. Des mensurations des tubules séminifères de ces testicules ont été effectuées (dans le testicule gauche) et comparées avec les mensurations effectuées chez des témoins du même âge de la lignée XXX. Le résultat de ces mesures est rapporté ci-dessous :

	Désignation des embryons	Age des embryons	Poids des embryons (mgr).	Diamètre moyen des tubules séminifères du testicule gauche (μ)
Embryons Témoins de la lignée XXX	809	17 j. 13 h.	741	60,3
	811	id.	613	63,2
	812	id.	679	61,1
	814	id.	723	
Embryons provenant d'une mère ayant reçu 1 cm ³ d'extrait de tes- ticule de veau pendant la gestation	581/A	17 j. 15 h.	954	66,2
	581/B	id.	647	73,4
	581/C	id.	836	76,5
	581/D	id.	857	59,8
	581/E	id.	867	63,3

Les chiffres obtenus montrent que les tubes testiculaires de ces foetus, nés de mères injectées, sont plus volumineux que ceux des foetus normaux du même âge de la lignée XXX. On sait que le diamètre des tubes testiculaires va en diminuant du 15^e jour de la vie embryonnaire jusqu'à la naissance ; les embryons étant dans les deux cas du même âge (à deux heures près) et les embryons provenant de la mère injectée étant légèrement plus développés que les témoins (ainsi qu'on peut en juger par leur poids), il ne semble pas que l'effet observé soit dû à un retard de développement. Peut-être s'agit-il là d'une différence tenant à des facteurs héréditaires (animaux de lignée différente) entraînant une croissance différente des foetus dans les deux cas (la courbe de croissance des foetus provenant de la mère injectée restant, pour tous les organes des embryons, au dessus de celle des témoins) ; en outre la glande interstitielle est plus développée chez les embryons provenant de la mère injectée que chez les témoins : ses cellules sont plus grandes, ses plages plus étendues.

Voies génitales : elles ne présentent pas de particularités, mis à part un grand développement des canaux de Wolff et de l'épididyme.

Glandes annexes : Les vésicules séminales et les glandes coagulantes sont très développées, mais le fait le plus surprenant est la présence chez tous ces embryons, de bourgeons prostatiques ventraux et latéraux bien individualisés ; or chez tous les témoins jusqu'ici examinés appartenant aux deux lignées sélectionnées XVII et XXX nous n'avons vu apparaître des bourgeons prostatiques ventraux et latéraux qu'au début du 19^e jour (embryons de 18 jours 7 h.). Chez les embryons normaux âgés de 17 jours 13 h. on ne distingue aucune ébauche prostatique sur les faces ventrale et latérale de l'urètre. Leur présence chez les embryons de cet âge (17 jours 15 h.) provenant des mères traitées relève-t-elle d'une stimulation androgène plus précoce ou plus intense ? Cet effet est-il dû au traitement et représente-t-il une conséquence de l'hyperdéveloppement testiculaire (et en particulier de la glande interstitielle) que nous avons signalé ? ou bien s'agit-il, dans ce cas également, de différences dues à des facteurs héréditaires et non au traitement ?

Ici encore de nouvelles recherches, portant sur des animaux appartenant aux mêmes souches sélectionnées que les témoins, s'imposent.

Conclusions du chapitre IV de la première partie.

1° Les testicules de fœtus de veau âgés de 3 à 6 mois (mesurant de 20 à 60 cm.) ont été prélevés ; ces glandes génitales ont été broyées et épuisées à l'alcool et à l'acétone ; la fraction éthersoluble de l'extrait ainsi obtenu ne possède que de très faibles propriétés androgènes.

2° Cette fraction éthersoluble de l'extrait de testicule fœtal a été injectée à la souris en gestation ; l'étude de l'appareil génital des embryons, prélevés dans l'utérus à divers stades de développement, et l'étude des nouveau-nés nous a permis de mettre en évidence les faits suivants :

a) Trois femelles nouveau-nées provenant d'une mère ayant reçu 1 cm³ de l'extrait pendant la gestation, possèdent des ovaires dont la zone corticale présente des altérations de structure et une désagrégation très accusée en certaines régions.

b) Chez les six femelles de la même portée les tubules mésonéphriques antérieurs sont beaucoup plus développés que chez les femelles témoins et forment un organe ayant la valeur d'un petit épидидyme.

c) Des bourgeons prostatiques ventraux et latéro-ventraux, plus ou moins développés, mais toujours bien individualisés, sont présents chez les six femelles de cette portée. Des rudiments d'ébauches prostatiques ont pu être décelés chez d'autres femelles nées des diverses mères injectées.

d) Les canaux de Wolff font défaut chez ces femelles, les canaux de Müller sont bien développés.

L'injection de l'extrait de testicule de fœtus de veau à la souris en gestation a donc provoqué un état d'intersexualité faible chez les embryons de sexe femelle, se traduisant par une masculinisation légère de leur tractus génital. Les embryons mâles des mêmes portées ne présentent pas de déviation de leur différenciation sexuelle, mais l'examen histologique permet de déceler chez certains d'entre eux un hyperdéveloppement de l'ensemble de l'appareil génital.



DEUXIÈME PARTIE

Evolution, après la naissance, des modifications de la différenciation sexuelle provoquées pendant la vie embryonnaire (étude des intersexués adultes).

Les hormones génitales injectées à la souris en gestation déterminent le développement, chez les embryons, de toute une série d'organes sexuels normalement appelés à dégénérer : ainsi s'édifie une architecture anatomique représentée chez un embryon d'un sexe donné par un double complexe de voies génitales (canaux de Wolff et de Müller associés à un urètre mâle et à des glandes annexes mâles s'il s'agit d'une femelle masculinisée, à un urètre femelle et un vagin s'il s'agit d'un mâle féminisé). L'acquisition de ces structures supplémentaires est-elle définitive ? Ces organes surajoutés se maintiendront-ils après la naissance d'une façon permanente sans apport hormonal ou bien une stimulation endocrine déterminée sera-t-elle nécessaire à leur persistance ? L'étude de l'évolution du tractus génital chez les souris intersexuées devenues adultes va nous permettre de répondre à ces questions. Elle nous apportera en outre des indications extrêmement précieuses sur les potentialités de ces divers organes que nous avons contraints à se développer. Le problème se posait par exemple de savoir si les cellules des canaux de Wolff et des glandes annexes de la souris femelle (normalement vouées à disparaître), possédaient les mêmes capacités de différenciations histologiques et fonctionnelles que les cellules des organes homologues du mâle génétique ; c'est, en d'autres termes, l'étude du problème de l'équipotentialité du soma qui sera abordée dans ce paragraphe.

Les hormones génitales administrées à la souris gestante sont, dans la plupart des expériences que nous avons réalisées, injectées sous forme de solutions huileuses. L'autopsie des mères ainsi traitées, effectuée le jour de la naissance de la portée intersexuée, montre qu'une partie plus ou moins importante de l'huile injectée persiste dans le tissu sous-cutané ; bien que nous n'ayons pas cherché à déceler la présence d'hormone dans ce résidu, il est vraisemblable qu'une partie de la substance injectée se trouve encore dans cette huile. Or de nombreuses expériences ont établi que les hormones génitales injectées à la mère en lactation, peuvent être transmises à ses petits par l'intermédiaire du lait [la folliculine chez le cobaye (COURRIER R. 1931), l'œstrone chez la rate (HAIN A. M. 1935) etc.]. Enfin nous avons pu déceler directement de faibles quantités d'hormone mâle dans le sang de femelles ayant reçu des injections de doses élevées de propionate de testostérone.

Les souris intersexuées nouveau-nées allaitées par leur mère sont donc soumises à l'action d'un stimulus hormonal étranger, qui n'est que la continuation de l'action de l'hormone qui a débuté pendant la vie foetale. Dans le développement du tractus génital que l'on observe, dans les jours qui suivent la naissance, chez les souris intersexuées allaitées par leur mère, intervient donc cette action de l'hormone étrangère. Afin d'éviter cet effet surajouté, nous avons entrepris quelques expériences dans lesquelles les souris intersexuées étaient données, le jour même de la naissance, à une autre femelle venant de mettre bas et n'ayant reçu aucune injection d'hormone. Par ce changement de mère, le tractus génital des nouveau-nés intersexués était mis à l'abri de toute source d'hormone autre que celle qui peut prendre naissance dans l'organisme du petit ou dans l'organisme maternel.

Une deuxième catégorie d'expériences a été entreprise pour étudier l'influence des hormones génitales, après la naissance, sur le tractus génital de ces souris intersexuées. Pour cela les nouveau-nés ont été laissés à leur mère ; l'hormone présente dans le résidu huileux du tissu sous-cutané maternel s'est montré capable d'accélérer le développement du tractus génital qui s'était édifié sous son action pendant la vie embryonnaire ; mais afin d'obtenir un effet plus accusé et de maintenir une stimulation hormonale prolongée de ce tractus nous avons soumis un certain nombre de ces intersexués à l'influence d'injections répétées d'hormones géni-

tales. Nous diviserons donc l'étude de l'évolution après la naissance de l'appareil génital des souris intersexuées en deux paragraphes : A : Étude du tractus génital des intersexués séparés dès la naissance de leur mère injectée, et B : Étude du tractus génital des intersexués laissés à leur mère ; dans ce dernier paragraphe nous distinguerons deux cas suivant que les animaux eux-mêmes ont ou n'ont pas reçu d'injection hormonale.

Le premier chapitre de cette deuxième partie est consacré à l'étude de l'évolution du tractus génital des femelles masculinisées, le deuxième chapitre à celle de l'évolution du tractus génital des mâles féminisés.



CHAPITRE I

Etude de l'évolution, après la naissance, du tractus génital des souris femelles nées de mères ayant reçu des injections d'hormone androgène pendant la gestation.

Dans quelques notes préliminaires (*C. R. Soc. de Biol.*, 1938 et *Bull. Biol.*, 1938) nous avons rapporté les premiers résultats de cette étude. Depuis cette date nous avons pu étendre ces expériences et nous préciserons ici les effets observés dans divers cas. Toutes les souris femelles intersexuées que nous avons élevées jusqu'à l'état adulte proviennent de mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone ; nous avons observé dans de nombreux cas que les mères ayant reçu des doses élevées de cette hormone abandonnent ou dévorent les nouveau-nés ; enfin, la lactation de telles femelles est quelquefois troublée et, parmi les animaux qui survivent, plusieurs se développent mal, restent chétifs, étant vraisemblablement sous-alimentés ; aussi pendant les premières semaines de la vie post-natale, la mortalité des intersexués est grande.

A. — Étude du tractus génital des souris femelles intersexuées données à la naissance à une mère étrangère non injectée.

Trois portées de souris nées de mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone pendant la gestation, ont été données le jour de la naissance à une autre mère non injectée et venant de mettre bas ; ces 3 portées comprenaient 14 animaux (5 ♂ + 9 ♀) ; 7 de ces femelles intersexuées ont pu être élevées jusqu'à un âge

adulte et ont été sacrifiées entre 21 et 98 jours. Le tableau n° XII résume les conditions de cette expérience (nombre, âge, origine des animaux).

TABLEAU N° XII

*Souris intersexuées données le jour de la naissance
à une mère non injectée.*

Portée d'origine	Dose totale de propionate de testostérone injectée à la mère	Nombre de jours écoulés entre l'injection et la parturition	Age des animaux au moment du changement de mère	Nombre d'animaux et leur âge au moment du sacrifice	N° des animaux (N° du prélè- vement)
T 15	5 mgr.	5	48 heures	4 { 1 ♀ nouv.-née 1 ♂ nouv.-né 1 ♀ 21 jours 1 ♀ 98 jours	313 a 313 b 313 327
T 4	10 mgr.	5	0-24 h.	5 { 1 ♀ nouv.-née 1 ♀ 30 jours 1 ♀ 30 jours 1 ♀ 30 jours 1 ♂ 30 jours	334 338 339 340 341
	25 mgr.	7	0-20 h.	5 { 1 ♀ 30 jours 1 ♀ 30 jours 1 ♂ 30 jours 1 ♂ 30 jours 1 ♂ 30 jours	831 832 833 834 834 a

Nous étudierons successivement l'appareil génital femelle proprement dit (ovaires, canaux de Müller) et le tractus génital mâle (voies efférentes, canaux de Wolff, glandes annexes), les voies uro-génitales et les organes génitaux externes de ces femelles.

ÉTAT DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE.

Ce tractus génital femelle n'offre pas de particularités spéciales, sauf dans sa partie inférieure.

Les *ovaires* sont bien développés et contiennent des follicules à divers stades de développement ; seuls les ovaires de l'animal n° 327 contiennent des corps jaunes (ou en dénombre plus de douze dans une seule section médiane de la glande droite). Chez plusieurs individus la partie centrale de l'ovaire est distendue par des capillaires dilatés et des lacunes ; on décèle également dans cette zone quelques tubules épithéliaux (animal n° 831) à large cavité bordée

par un épithélium irrégulier dont les cellules ont un noyau allongé, ovoïde contenant un gros bloc de chromatine central et enveloppé par une très fine pellicule cytoplasmique ; cette morphologie de l'épithélium indique qu'il s'agit sans doute là, de ramifications des tubules du rete incorporées dans la partie centrale de l'ovaire ; au niveau du hile le rete forme un réseau bien développé.

Les *trompes* sont bien développées, garnies de cils ; elles se continuent par les cornes utérines qui se fusionnent en un corps de l'utérus ; celui-ci s'enfonce dans une masse, blanchâtre sur le vivant, bilobée représentant une sorte de *globe vaginal* très renflé chez certains animaux ; cette structure globuleuse s'effile, puis s'oblitére dans sa partie inférieure ; elle est mise en relation avec l'urètre par une trachée de tissu épithélial, formant un cordon en général dépourvu de lumière ; la structure de cette région inférieure du tractus génital sera étudiée en détail dans la partie de ce paragraphe consacrée à l'examen des voies uro-génitales. L'absence de la partie distale du vagin et la topographie particulière du globe vaginal fermé à sa partie inférieure, et pratiquement dépourvu de communication avec l'urètre, ont pour conséquence la rétention des sécrétions utérines dans les cornes et dans la cavité de l'utérus. Le contenu des cornes utérines augmente ainsi progressivement et les liquides accumulés finissent par distendre les parois utérines. Cette distension, peu marquée chez les animaux jeunes, peut atteindre des proportions étonnantes et chez la femelle n° 327, les deux cornes utérines, remplies de liquide, avaient pris l'aspect de deux sacs allongés mesurant 42 mm. de long et 17 mm. de diamètre transversal ; le diamètre du corps utérin lui-même, qui est voisin de 2 mm. chez les témoins, atteignait 16 mm. ; cette énorme masse de liquide en rétention, distendait la paroi abdominale et faisait penser extérieurement à un animal en gestation.

Une autre particularité qui distingue l'appareil génital de ces souris intersexuées, de celui des femelles normales, est la structure de l'utérus : nous avons décrit, chez les souris femelles nées de mères ayant reçu des doses élevées d'hormone mâle, l'absence de fusion ou la fusion incomplète des canaux de Müller ; chez nos femelles intersexuées devenues adultes nous n'avons pas encore observé la séparation complète des canaux de Müller jusqu'à leur extrémité inférieure ; mais dans quelques cas, et en particulier chez les 2 animaux n°s 831 et 832 une cloison longitudinale médiane

divise l'utérus dans ses deux tiers supérieurs en deux compartiments distincts ; les deux canaux de Müller n'ont donc pas fusionné sur toute cette longueur de leur trajet inférieur et les sections transversales effectuées à ce niveau montrent qu'une travée de tissu conjonctif et de muscle lisse est interposée entre les deux épithéliums müllériens.

ÉTAT DU TRACTUS GÉNITAL MÂLE (Tableau n° XIII).

Plusieurs sections histologiques ont été effectuées à différents niveaux du tractus génital mâle des souris des portées T₄ et T₁₅ ; l'ap-

TABLEAU N° XIII

Etat du tractus génital mâle des souris femelles intersexuées données le jour de la naissance à une mère non injectée.

N° de l'animal	Epididymes	Canaux de Wolff	Vésicules séminales	Prostate	Organes génitaux externes
313	présents bilatéralement	non visibles à l'autopsie (seuls des rudiments des deux extrémités persistent)	?	quelques tubules décelables histologiquement	de type mâle ; vagin absent. sorte de scrotum couvert de poils. pénis à gland soudé au prépuce
327	id.	id.	?	id.	id.
338	présents bilatéralement bien développés	présents mais incomplets (segments discontinus)	présentes très peu développées (non visibles à l'autopsie)	id.	id.
339	id.	id.	id.	id.	id.
340	id.	id.	visibles à la dissection peu développés	nombreux tubules décelés histologiquement	id.
831	id.	présents, con- tinus et bien développés	bien visibles à la dissection	id.	id.
832	id.	id.	visibles à la dissection ; la gauche atteint 2,5 mm. de longueur	id.	id.

pareil génital des animaux nos 831 et 832 a été débité en coupes sériees de $7,5\ \mu$ d'épaisseur.

Rete : il est bien développé chez tous les animaux, ses tubules ont une lumière nette et sont très nombreux dans la région hilare de l'ovaire.

Canaux efférents : nous les avons retrouvés chez la plupart des intersexués ; leur épithélium présente de nombreuses cellules ciliées (ces cils étaient absents chez le nouveau-né ; ils se sont donc différenciés en l'absence de tout apport extérieur d'hormone mâle).

Epididymes : tous les animaux possèdent des épидидymes, la plupart bien développés ; leurs tubules épithéliaux ont une lumière bien nette et forment un amas qui entoure l'ovaire sur sa face latéro-externe. Ces épидидymes ont subi une forte croissance depuis la naissance ; la hauteur des cellules de l'épithélium épидидymaire des femelles intersexuées nouveau-nées varie entre 7 et $10\ \mu$; chez les animaux âgés d'un mois elle est comprise entre 11 et $15\ \mu$; le diamètre des tubules varie entre 24 et $33\ \mu$ chez le nouveau-né ; il atteint 45 à $55\ \mu$ chez ces animaux sacrifiés à l'âge de 30 jours, et la lumière des tubes dépasse souvent $20\ \mu$. L'épithélium de ces tubules est formé de cellules cubiques régulièrement disposées, totalement dépourvues de poils ; cependant dans plusieurs tubes on distingue deux couches de noyaux superposés dans l'épaisseur de l'épithélium ; quelques cellules sont en train de se diviser et une sécrétion éosinophile est présente dans la lumière de quelques canalicules.

Les canaux efférents avec leurs cellules épithéliales ciliées d'une part, les épидидymes de l'autre, se sont donc développés après la naissance en dehors de tout apport extérieur d'hormone mâle ; mais il est intéressant de noter que les principales différenciations histologiques, témoignant d'un état fonctionnel, sécrétoire ne se sont pas développées : les poils ne sont pas apparus dans les tubules épидидymaires, aucune cellule ne présente de bordure en brosse ; ce sont précisément ces différenciations qui sont sous la dépendance de l'hormone mâle ; les travaux de BENOIT J. ont en effet établi que chez la souris mâle, la castration provoque la disparition de la bordure en brosse des canaux efférents, des poils de l'épididyme et du canal déférent, tandis qu'elle n'affecte pas les cellules ciliées des

canaux efférents; les résultats que nous avons obtenus chez la femelle concordent donc avec les observations que cet auteur a effectuées chez le mâle.

CANAUX DE WOLFF.

Une grande variabilité dans l'état de développement de ces canaux s'observe parmi les 7 femelles intersexuées que nous avons étudiées: présents en totalité, bien développés et nettement visibles à la dissection chez les deux femelles n^{os} 831 et 832, les deux canaux de Wolff sont incomplets (segments discontinus) chez les animaux de la portée T₄ et représentés seulement par des rudiments de leur partie supérieure et inférieure chez les intersexués de la portée T₁₅. Ces variations tiennent vraisemblablement à un état de masculinisation des animaux différent déjà à la naissance; dans le cas des portées T₄ et T₁₅ la dose de propionate de testostérone injectée à la mère est plus faible que dans le cas de la troisième portée; l'injection a eu lieu plus tardivement et les fœtus ont sans doute été incomplètement masculinisés; cette interprétation est d'ailleurs confirmée par le fait que chez la femelle n^o 334 de la portée T₄, l'autopsie effectuée le jour de la naissance avait révélé l'absence partielle du canal de Wolff droit.

Mais le fait essentiel mis en évidence par l'étude des intersexués n^{os} 831 et 832 est que les deux canaux de Wolff édifiés sous l'action de l'hormone mâle pendant la vie embryonnaire, peuvent persister intégralement, s'allonger et se développer après la naissance, en dehors de tout apport extérieur d'hormone mâle et être retrouvés absolument complets et continus chez les animaux âgés d'un mois. Il est vraisemblable que cette conclusion pourra être étendue à des animaux plus âgés et des expériences sont en cours pour étudier sa valeur générale.

Au point de vue de la structure histologique de ces canaux il existe également de grandes variations parmi les individus étudiés. La figure n^o 36 représente en A le canal de Wolff d'une femelle intersexuée nouveau-née, en B celui de la femelle intersexuée n^o 340, en C celui de la femelle intersexuée n^o 832 et en D celui d'un mâle intersexué castré à la naissance et sacrifié à l'âge d'un mois: Afin de préciser par des données numériques les descriptions que nous allons donner, nous avons effectué des numérations et des mensurations des différents éléments constituant du canal de Wolff

chez ces intersexués et quelques témoins; le résultat des mesures est le suivant :

	N° de l'animal	Hauteur d'une cellule	Nombre de noyaux dans une section transversale du canal de Wolff (région médiane)	Diamètre du canal épithélial	Diamètre de la lumière	Epaisseur des couches musculo-conjonctives
Femelles intersexuées âgées d'un mois	340	12,7 μ	16-18	35 μ	5-7 μ	34 μ
	339	12,1 μ	21-23	33 $\times$ 60 μ	11 $\times$ 22 μ	22 μ
	338	12,4-15,5 μ	44	72 μ	37 μ	33 μ
	831	12,7 μ	60-80	90 $\times$ 35 μ	70 $\times$ 15 μ	45 μ
	832	13,8-16,5 μ	65-75	112 $\times$ 45 μ	22 $\times$ 83 μ	55 μ
Femelle intersexuée nouvelle	256	11-14 μ	18-20	33 $\times$ 45 μ	13 μ	
Souris mâle castré bilatéralement à la naissance et sacrifiée à l'âge d'un mois	740	14-17 μ	80-150	60-70 μ	15 $\times$ 45 μ	45-55 μ
Souris mâle normale âgée de 30 jours	920	25-30 μ	180-200	175 $\times$ 225 μ	125 $\times$ 170 μ	50-100 μ

L'examen de ces données numériques et l'étude des préparations histologiques, nous permettent de distinguer deux catégories de canaux de Wolff parmi les diverses souris femelles intersexuées que nous avons étudiées :

a) Chez certains individus (n° 339, n° 340) le canal de Wolff a conservé une structure histologique analogue ou presque identique à celle qu'il avait au moment de la naissance : les cellules de son épithélium n'ont pas augmenté de hauteur, le diamètre du canal n'a pas varié, la morphologie de ses divers éléments constitutants n'a presque pas subi de modification ; l'animal n° 340 offre l'exemple le plus typique de ce phénomène : les deux canaux de Wolff, de cet intersexué âgé d'un mois, (dessin B de la fig. n° 36) ressemblent singulièrement aux canaux de Wolff des intersexués nouveau-nés : les cellules épithéliales sont basses, cubiques, régulièrement disposées en une seule couche circulaire, les noyaux sont sphériques, à peu près tous semblables ; la lumière du canal a une section circulaire, l'épithélium ne formant pas de replis ; les couches enveloppantes du canal épithélial sont également restées dans un état voisin de l'indifférenciation : en particulier les noyaux des cellules musculaires ne se sont pas allongés, ils sont restés petits, sphé-

riques ou légèrement ovoïdes, leur surface est déprimée ; ils se colorent fortement et contiennent un ou deux gros blocs de chromatine ; la disposition des éléments conjonctifs et musculaires en couches circulaires concentriques n'est qu'ébauchée.



FIG. 36. — Aspect histologique des sections transversales du canal de Wolff : A : chez une Souris femelle masculinisée, à la naissance (femelle N° 256) ; B et C : chez deux souris femelles masculinisées, âgées d'un mois, élevées par une mère étrangère non injectée (B : femelle N° 340, et C : femelle N° 832) ; D : chez une Souris mâle castrée à la naissance et sacrifiée à l'âge d'un mois (Souris mâle N° 740).

b) Chez les autres individus, chaque constituant du canal a subi une certaine différenciation : faible chez l'individu n° 338, dont le canal de Wolff a conservé plusieurs caractères qui le rapprochent du canal du nouveau-né, cette différenciation est très accusée chez les individus nos 831 et 832 (dessin C de la fig. n° 36) : le nombre des noyaux déce-

lables dans une section transversale du canal s'est fortement accru (passant de 17 à 70 en moyenne), le diamètre du canal a fortement augmenté ; l'épithélium a un trajet sinueux, formant quelques replis à l'intérieur de la lumière, les couches enveloppantes se sont épaissies (voir mensurations). Par beaucoup de caractères, les canaux de Wolff de ces femelles intersexuées se rapprochent des canaux de Wolff des souris mâles du même âge qui ont été castrées à la naissance (dessin D de la fig. n° 36).

Les différences de structure que nous venons d'examiner étant mises à part, chez aucun des animaux des deux catégories *a* et *b* précédentes les canaux de Wolff n'ont subi la différenciation morphologique qui est caractéristique des canaux déférents d'une souris mâle normale âgée d'un mois : les poils font défaut totalement chez nos intersexués, les cellules de l'épithélium et leurs noyaux ne se sont pas allongés et les quelques replis que dessine l'assise épithéliale ne sont en rien comparables aux villosités qui existent chez un mâle normal du même âge. L'absence de telles différenciations histologiques pouvait être envisagée *a priori* étant donné que, dès 1925, BENOIT J. a montré qu'elles étaient sous la dépendance d'une action hormonale androgène, qu'elles disparaissaient après la castration du mâle normal adulte et qu'elles ne s'effectuaient pas chez le mâle castré à la naissance. Nos observations histologiques effectuées sur les canaux de Wolff de ces souris femelles concordent donc avec celles que l'auteur précédent a déduites de l'étude des organes homologues du mâle.

Un fait nouveau résulte cependant de l'étude de la femelle intersexuée n° 340 : c'est la persistance chez cet animal adulte ou sub-adulte d'un organe (canal de Wolff) ayant conservé une structure presque totalement indifférenciée, voisine de celle que possède l'organe, à la naissance ou dans les derniers jours de la vie embryonnaire. La recherche des causes d'une telle indifférenciation doit retenir notre attention : l'étude histologique comparée des divers intersexués nous a montré en effet qu'une certaine différenciation, faible, limitée, mais indéniable s'était effectuée chez la plupart des animaux ; quelles sont les raisons de telles différences ? Il faut tout d'abord noter que l'état du tractus génital de tous ces intersexués n'était certainement pas identique à la naissance : certains animaux proviennent en effet d'une mère ayant reçu une dose très forte d'hormone mâle (ce sont ceux précisément chez lesquels le canal de Wolff a subi une certaine différenciation), les autres d'une mère ayant reçu une quantité beaucoup plus faible d'hormone ; la stimulation hormonale qui s'est exercée pendant la vie embryonnaire sur les canaux de Wolff des fœtus, a sans doute été très différente dans les deux cas. Cette variation dans le degré de stimulation de ces ébauches peut-elle avoir eu des répercussions sur l'évolution

de ces organes après la naissance ? Les différences de structure observées peuvent également tenir à la présence de quantités variables d'hormone androgène dans l'organisme des fœtus aux approches du terme ou à la naissance ; nous n'avons aucune donnée précise concernant l'accumulation dans l'organisme fœtal, et l'élimination de l'hormone mâle transmise par la mère : si des quantités variables de substance androgène persistent dans l'organisme des nouveau-nés, on doit s'attendre à une évolution différente de ces caractères mâles, d'un individu à l'autre. On doit également tenir compte du fait que chez cette femelle intersexuée n° 340 les canaux de Wolff étaient incomplets ; seuls des segments discontinus ont pu être mis en évidence ; la vascularisation de ces segments a pu être défectueuse, retardant ainsi le développement de leurs éléments constitutants. Enfin les différents animaux étudiés n'appartiennent pas aux mêmes portées et ont été élevés par des mères différentes. En admettant une possibilité de sécrétion androgène par les glandes surrénales de ces animaux, des variations individuelles dans l'intensité de ces sécrétions peuvent rendre compte des différences observées. Il se peut que les différenciations qui se sont effectuées chez les animaux n°s 831 et 832 par exemple, aient eu leur source dans une telle libération d'hormone mâle par les capsules surrénales mais il est certain que s'il existait de l'hormone androgène libérée dans l'organisme de la femelle n° 340, cette substance devait exister seulement en quantité extrêmement faible. De nouvelles expériences portant sur des animaux traités de façon identique (provenant de mères de même souche, ayant reçu la même dose d'hormone mâle à la même date de la gestation) et élevés par une même mère, doivent être entreprises pour établir d'une façon précise les raisons des divergences observées dans les résultats jusqu'ici obtenus.

GLANDES ANNEXES.

Vésicules séminales. — En réclinant le massif utéro-urétral et en écartant le rectum on aperçoit, chez les animaux 831 et 832, deux petites glandes blanchâtres, légèrement recourbées vers le haut, proéminent sur les faces latérales du manchon musculo-conjonctif qui enveloppe à ce niveau les diverses voies génitales. L'examen histologique nous a montré que ces glandes n'étaient autres que

les vésicules séminales de ces femelles ; chez l'intersexuée n° 832 elles étaient beaucoup plus développées que chez les autres et la vésicule séminale gauche en particulier atteignait 2,5 mm. de longueur ; des vésicules séminales ont également pu être mises en évidence par la dissection chez la femelle n° 340 mais elles étaient beaucoup plus réduites ; nous ne les avons pas retrouvées à l'autopsie chez les autres individus.

L'examen histologique a permis de retrouver des ébauches peu développées de vésicules séminales chez les animaux de la portée T₁₅ ; ce même examen effectué au moyen de coupes sériées chez les femelles n°s 831 et 832 nous a montré que les vésicules séminales de ces deux intersexuées avaient subi un développement considérable depuis la naissance ; alors que chez le nouveau-né ces glandes se présentent sous l'aspect de deux formations tubulaires, à lumière cylindrique, elles ont la forme de deux sacs, larges et allongés, chez ces individus âgés d'un mois ; ces sacs sont subdivisés en plusieurs lobes par des replis de la paroi (épithélium et stroma conjonctif), comme chez le mâle adulte ; dans la partie basale de la glande l'épithélium possède une bordure rectiligne, mais dans la partie distale son trajet est sinueux et forme quelques festons dans la lumière ; à ce niveau on trouve même un amas de matière éosino-phile, vraisemblablement produit de sécrétion, au centre de la cavité ; l'aspect histologique de l'épithélium varie d'une région à l'autre de la glande : tantôt il est aplati dans les régions où son trajet est rectiligne, formé de cellules basses (11 μ de hauteur), à noyaux sphériques, régulièrement disposées côte à côte ; dans d'autres portions où il forme des replis, les cellules sont plus élevées, l'épithélium atteint 14-17 μ de hauteur, les noyaux se sont allongés, dirigés radialement, tassés les uns contre les autres et quelquefois même superposés dans l'épithélium. La structure histologique de ces vésicules séminales est voisine des mêmes glandes de souris mâles du même âge qui ont été castrées à la naissance.

Glandes coagulantes. — Chez toutes les femelles intersexuées dont les vésicules séminales sont bien développées, l'examen histologique nous a permis de mettre en évidence les tubules de la glande coagulante accolés à la partie concave des vésicules ; les deux cordons épithéliaux qui représentent, de chaque côté de l'urètre, l'ébauche des glandes coagulantes chez la souris femelle in-

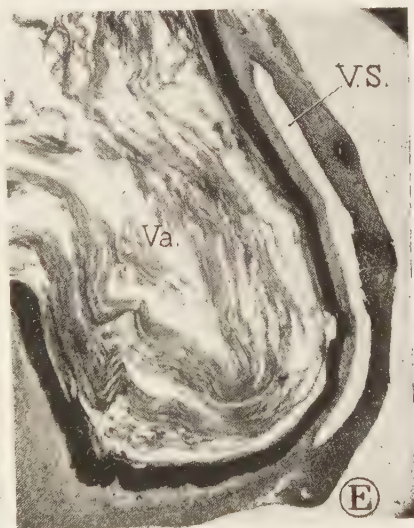
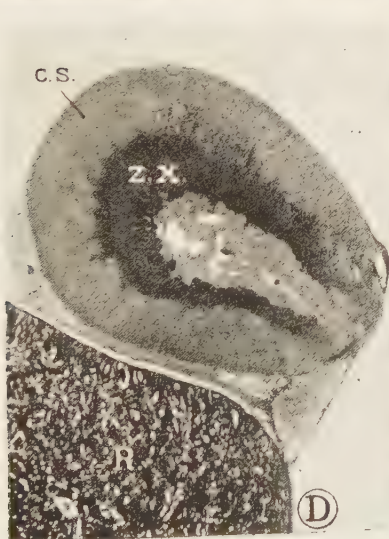
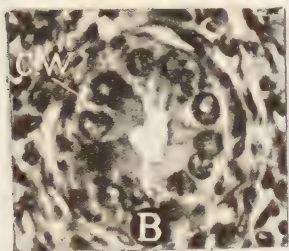
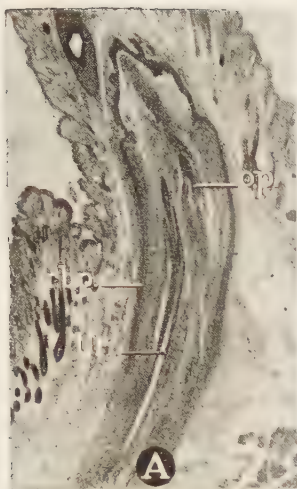


Planche XI. — A : section histologique médiane du pénis de la Souris femelle intersexuée N° 340 n'ayant pas reçu d'injections d'hormone androgène après la naissance ; les deux lames du repli balano-préputial sont restées intimement soudées (Gr. = 23) ; o. p. : os pénien ; r. b. p. : repli balano-préputial ; Ur. : urètre).

B : section transversale du canal de Wolff de la Souris femelle intersexuée N° 340, âgée d'un mois et n'ayant pas reçu d'injections d'hormone androgène après la naissance. Ce canal a conservé l'aspect embryonnaire (Gr. = 672).

C : section longitudinale de l'urètre (Ur.) de la femelle intersexuée N° 328 montrant le développement du sinus urétral (s. U.). (Gr. = 28) (gl. C. : glande de Cowper).

D : section histologique de la capsule surrénale (c. s.) de la Souris femelle intersexuée N° 295 mettant en évidence le grand développement de la zone X (z. x.). (Gr. = 24).

E : section de la partie supérieure du vagin de la Souris femelle N° 294, faiblement masculinisée, montrant la vésicule séminale rudimentaire (V. S.) accolée à la surface du globe vaginal (Va.). Gr. = 22).

tersexuée nouveau-née, se sont donc fortement développés, allongés et ramifiés ; chez ces intersexués âgés d'un mois, plusieurs de ces ramifications sont restées à l'état de cordons épithéliaux pleins, mais dans les branches principales on trouve une lumière très nette ; la section transversale de ces différents tubules est circulaire, leur épithélium atteint 16 à 17 μ de hauteur et dans son épaisseur on distingue en général deux couches de noyaux : une assise superficielle de noyaux allongés, dirigés radialement, une assise profonde de noyaux sphériques formant une couche régulière, concentrique, sous-jacente à la première.

Glandes prostatiques. — Des tubules prostatiques ont pu être mis en évidence chez tous les animaux, soit sur les bords du bulbe vaginal (plongés dans le tissu musculaire lisse et conjonctif qui sépare ce bulbe, de l'urètre accolé à sa convexité) (animaux 313, 327, 338) soit sur les bords antérieurs et latéraux du massif musculo-conjonctif qui enveloppe l'urètre et les voies génitales (femelles n^{os} 831 et 832).

Chez tous les animaux, sans exception, ces tubules ont acquis une lumière et un développement beaucoup plus considérables que chez le nouveau-né ; ce sont des tubules cylindriques ramifiés, dont l'épithélium est en général aplati et la lumière dépourvue de sécrétion ; nous étudierons plus spécialement la prostate des femelles n^{os} 831 et 832 car nous avons pu examiner la totalité de cette glande sur les coupes sériées : chez ces deux intersexués les glandes prostatiques font leur apparition au niveau où l'urètre est incorporé dans le massif musculo-conjonctif qui enveloppe déjà le vagin supérieur et les canaux éjaculateurs : on voit alors apparaître sur les faces antérieure et latérales de ce massif (fig. n^o 37) une série de tubules épithéliaux, entourés chacun par un manchon d'assises circulaires de cellules conjonctives et musculaires ; quelques-uns de ces tubules contiennent une sécrétion éosinophile ; le nombre de tubes augmente à mesure que l'on descend dans la série des coupes et on arrive à en dénombrer plus de quarante sur la face antérieure de l'urètre ; il existe également des tubules latéro-dorsaux mais leur nombre est plus faible. Le diamètre des tubules varie de 40 à 80 μ , la plupart ont une lumière bien développée (qui peut atteindre 40 μ) mais quelques-uns se présentent encore sous forme de cordons pleins. L'épithélium des tubules les mieux développés atteint 20 à 23 μ de hauteur ; on distingue (fig. n^o 38) dans son épaisseur, deux couches de noyaux superposés : une assise basale, circulaire, de noyaux sphériques et une assise superficielle de noyaux allongés dirigés radialement ; cette assise cellulaire superficielle est formée de hautes cellules atteignant 15 à 16 μ de hauteur ; le cytoplasme de ces derniers éléments est éosinophile et uniformément teinté ; cependant dans quelques tubules, dans la partie comprise entre le noyau et l'extrémité libre de la cellule, on distingue une région plus pâle, peu

ou pas colorée par l'éosine, surtout dans la région supra-nucléaire ; cette zone s'étend sur une assez grande hauteur mais n'atteint pas l'extrémité distale de la cellule, cette région distale étant occupée par une zone cytoplasmique très fortement éosinophile. Bien que la fixation et la

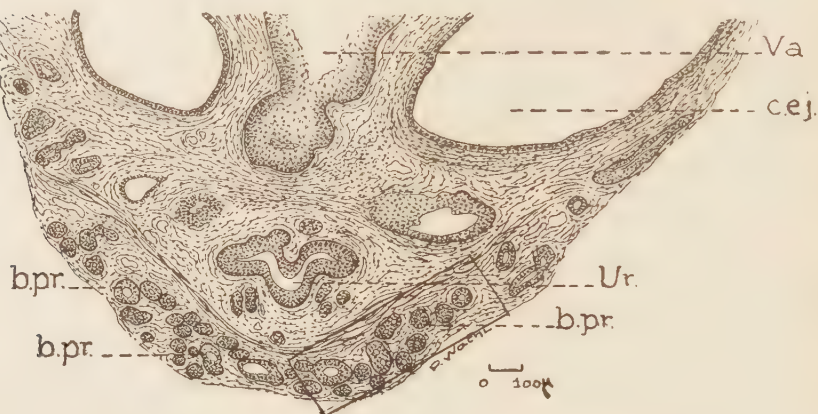


FIG. 37. — Topographie générale des glandes prostatiques de la Souris femelle intersexuée N° 832 âgée d'un mois, élevée par une mère étrangère et n'ayant pas reçu d'injections d'hormone androgène au cours de sa vie post-natale.

(b. pr. : bourgeon prostatique ; c. ej. : canal éjaculateur ; Ur. : urètre ; Va. : « canal vaginal »).

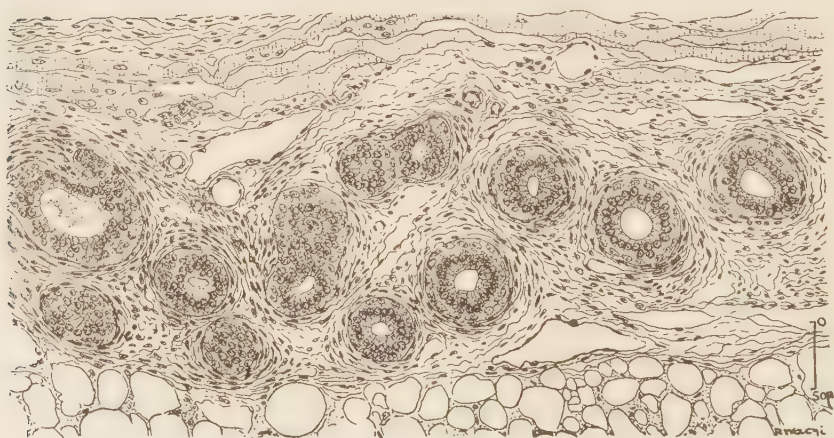


FIG. 38. — Vue à un plus fort grossissement d'un groupe de tubules prostatiques de la Souris femelle intersexuée N° 832 (l'emplacement de ce groupe de tubules dessiné est indiqué sur la figure N° 37).

coloration utilisées (ZENKER ; *Hémalun-Eosine-Safran*) ne permettent pas de mettre en évidence avec la netteté désirée les caractéristiques de cette zone, il est possible que nous ayons affaire ici à des « aires claires » semblables à ceiles qui existent dans le lobe homologue des glandes pros-

tatiques de la souris mâle, mais elles sont moins nettement individualisées, moins bien délimitées (surtout du côté interne où elles arrivent au voisinage du noyau), et beaucoup moins nombreuses ; d'autre part, comme la partie claire du cytoplasme arrive au contact du noyau une certaine indétermination persiste, étant donné qu'après castration, des vacuoles supra-nucléaires apparaissent dans cette région dans les cellules homologues du mâle : seuls quelques tubules, parmi les plus larges, dans les lobes latéro-ventraux en possèdent ; ce sont presque toujours ceux qui contiennent un amas de sécrétion éosinophile dans la lumière, fait qui confirme l'état fonctionnel sécrétoire des cellules épithéliales, dont on pouvait préjuger par l'existence de cette différenciation cytologique (l'« aire claire » occupe l'emplacement de l'appareil de Golgi et témoigne d'une phase de la formation du produit de sécrétion).

Les divers conduits excréteurs de ces glandes prostatiques femelles pénètrent à travers l'épaisseur du manchon musculaire qui enveloppe l'urètre, le traversent et se déversent plus bas dans le canal.

Le développement des tubules prostatiques qui s'est réalisé chez ces femelles, depuis la naissance, est sensiblement comparable au développement qu'atteint la prostate chez des souris mâles du même âge qui ont été castrées à la naissance (mâle n° 740).

URÈTRE.

a) *Connexions entre les canaux génitaux (de Wolff et de Müller) et l'urètre.* — L'étude des femelles nouveau-nées fortement masculinisées nous a montré que ces connexions s'étaient effectuées chez l'embryon selon le type mâle : le cordon cellulaire plein, du sinus, qui fait suite à l'utérus, se bifurque et rejoint la paroi dorsale de l'urètre en formant un utricule prostatique exactement comparable à celui du mâle nouveau-né ; mais chez les mâles cet utricule prostatique ne se développe pas et en général finit par disparaître ; chez les femelles nouveau-nées l'homologue de l'utricule prostatique du mâle est transformé, modelé par des mouvements ultérieurs et incorporé au vagin supérieur ; il en résulte que ni chez le mâle normal, ni chez la femelle normale, on ne peut observer, chez l'adulte, le développement de l'organe que l'on trouve chez le nouveau-né ; le cas de ces femelles intersexuées va, au contraire, nous permettre d'étudier l'évolution de cet organe : en effet, vraisemblablement sous l'action des sécrétions œstrogènes de l'ovaire, les deux branches de ce cordon épithélial s'allongent, l'organe tout entier augmente de taille et il est très aisément retrouvé chez l'adulte dans les coupes sériées de cette région. Ce type nouveau de con-

nexion entre les canaux génitaux (de Müller et de Wolff) et l'urètre sera d'ailleurs retrouvé chez les autres femelles intersexuées laissées à leur mère, aussi consacrerons-nous une partie de ce paragraphe à son étude détaillée.

Cette étude sera effectuée chez les animaux nos 831 et 832 dont le tractus génital a été débité en coupes sériees ; nous donnerons ensuite quelques indications sur la topographie de cette région chez les autres femelles.

Une représentation schématique (fig. n° 39) et le dessin de trois sections histologiques (fig. n° 40) effectuées chez l'animal n° 832 permettront au lecteur de suivre les explications du texte : chez cet intersexué, au

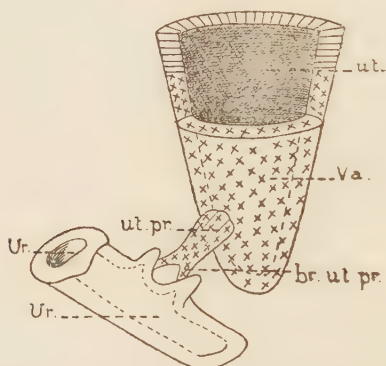


FIG. 39. — Représentation schématique des connexions établies entre les canaux de Müller et l'urètre, chez la Souris femelle intersexuée N° 832, âgée d'un mois.

(br. ut. pr. : branche de l'utricule prostatic ; Ur. : urètre ; ut. : utérus ; Ut. pr. : utricule prostatic (cordons sinusaires fusionnés) ; Va. : « canal vaginal » supérieur.

niveau où les deux cornes utérines, encore séparées, sont plongées dans un massif musculo-conjonctif commun, leur épithélium müllérien à hautes cellules cylindriques a fait place à un épithélium pavimenteux stratifié dont les strates superficielles cornées desquament dans la lumière ; puis les deux cornes fusionnent en un corps unique de chaque côté duquel descendent les deux canaux de Wolff. Un peu plus bas ces deux canaux s'élargissent, se dilatent en une ampoule dont l'épithélium dessine des replis profonds et envoie de nombreuses digitations dans le stroma. Chaque vésicule séminale se réunit ensuite au canal déférent correspondant et les deux canaux éjaculateurs ainsi constitués descendent parallèlement au canal qui fait suite à l'utérus ; ce canal (dont l'épithélium malpighien kératinisé est très différent de l'épithélium prismatique stratifié de l'urètre) représente la partie supérieure du vagin, seule présente chez cette femelle. *C'est précisément dans ce « canal vaginal » et non dans l'urètre que débouchent un peu plus bas les deux canaux éjaculateurs.* Au-dessous de ces points d'aboutement le « canal vaginal » continue à

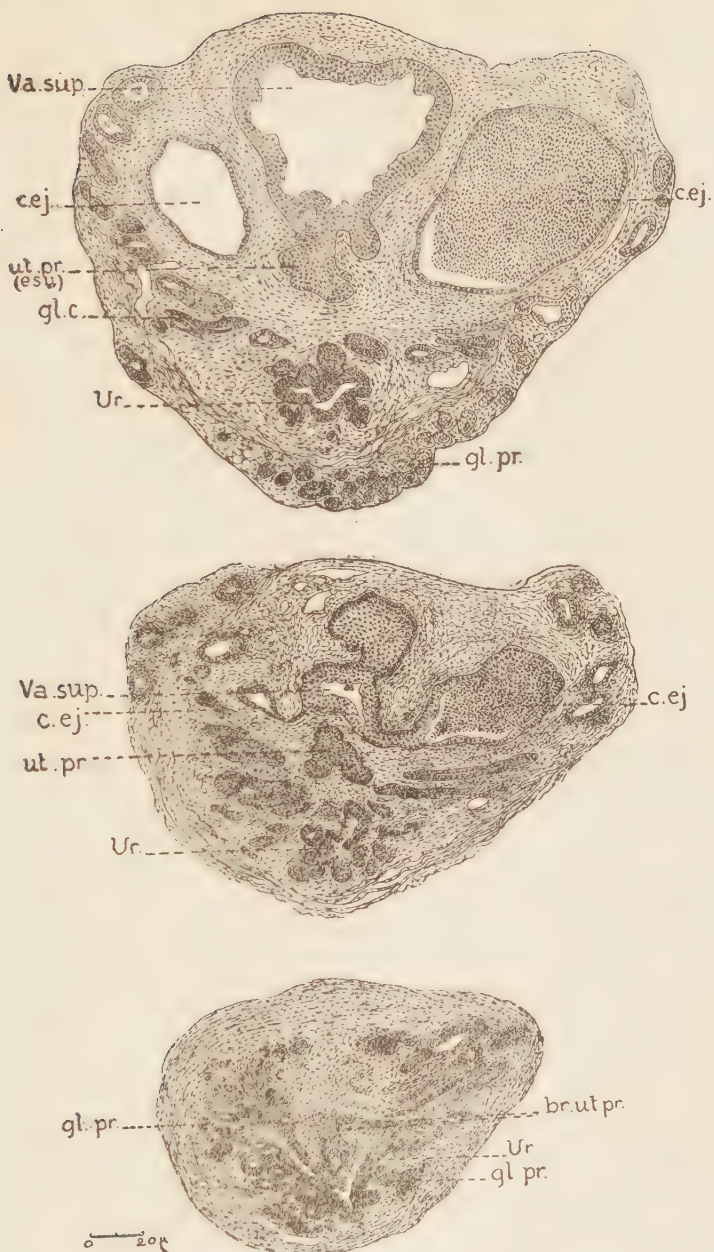


FIG. 40. — Trois sections histologiques de l'extrémité inférieure des voies génitales de la Souris femelle intersexuée N° 832, âgée d'un mois, élevée par une mère étrangère, et n'ayant pas reçu d'hormone androgène pendant sa vie post-natale :

Les canaux éjaculateurs (c. ej.) s'abouchent dans le « canal vaginal » supérieur (Va. sup.) puis celui-ci (qui représente les cordons sinusaires, fusionnés dans leur partie distale, équivalents à l'utricule prostatique (ut. pr.) du mâle) se bifurque et rejoint l'urètre (Ur.) par deux branches distinctes (br. ut. pr.).

descendre verticalement sur une hauteur de 80 μ environ puis il s'oblitére ; mais de sa paroi ventrale (exactement 130 μ au-dessus du niveau où s'abouchent les canaux éjaculateurs) part un prolongement épithélial (ut. pr.) (dessin 1 de la figure n° 40) qui sous forme d'un cordon plein à bords sinueux se dirige vers l'urètre. Après un court trajet ce cordon se bifurque (br. ut. pr.) (dessin 2 de la figure n° 40) et va déboucher dans les deux diverticules latéraux de l'urètre par deux branches distinctes (dessin 3 de la figure n° 40). La longueur de ces branches atteint 200 μ et leur diamètre transversal une centaine de μ .

Cette topographie, et en particulier la position des points d'aboutement des canaux éjaculateurs, sur les parois du canal épithélial kératinisé qui fait suite à l'utérus peuvent paraître au premier abord surprenants ou anormaux ; en effet chez le mâle normal des deux canaux éjaculateurs débouchent directement sur la face dorsale de l'urètre, de part et d'autre de l'utricule prostatique ; il n'y a cependant qu'à se reporter à l'étude de la topographie de cette région de la femelle normale pendant les derniers stades de la vie embryonnaire, ou même à la naissance (voir reconstitution de la planche VI) pour se rendre compte que le mode de connexion que nous venons d'observer ne représente qu'un développement d'un stade particulier de l'histogénèse embryonnaire : chez la femelle normale vers le 19^e jour de la vie fœtale, on voit les deux extrémités inférieures des canaux de Wolff s'aboucher dans le cordon épithélial plein du sinus qui fait suite à l'utérus ; puis ce cordon se bifurque et les deux branches, ainsi constituées, rejoignent la paroi dorsale du sinus. Nous retrouvons chez cet intersexué adulte, la même disposition ; les deux branches bifurquées épaissies correspondent aux cordons épithéliaux, pédicules de la paroi dorsale du sinus sur lesquels s'inséraient primitivement les canaux de Müller ; ces deux cordons ont fusionné dans leur partie supérieure pour donner naissance à un cordon unique (partie supérieure de l'utricule prostatique de la souris mâle normale, qui ici s'est fortement développé, s'est creusé d'une lumière, est devenue un canal large à épithélium kératinisé, qui représente la partie supérieure du vagin ; ce canal vaginal supérieur dans lequel débouchent les deux canaux éjaculateurs est l'homologue de la partie supérieure du vagin de la femelle normale, c'est-à-dire de celle qui dérive de la portion de la paroi dorsale) du sinus urogénital (qui s'est isolée en cordons sinusaires) et non des canaux de Müller (on ne peut d'ailleurs pas admettre que les canaux de Wolff viennent déboucher dans les canaux de Müller) ; la kératinisation de ce canal témoigne encore de la sensibilité privilégiée de cette région du sinus, aux hormones œstrogènes ; la portion moyenne et inférieure du sinus a en effet donné naissance à l'urètre mâle dont l'épithélium n'a pas subi ici de métaplasie épidermoïde.

La topographie de la région que nous venons d'étudier ne correspond ni à celle du mâle normal ni à celle de la femelle normale adultes ; une structure nouvelle, à caractère véritablement intersexuel, (combinaison du type mâle et du type femelle) a donc pris naissance. C'est pour cette raison que nous avons insisté sur sa description. L'existence de ce type intersexuel nous indique en

outre que l'animal n° 832 n'avait pas été masculinisé d'une façon complète pendant sa vie embryonnaire et que cette partie du tractus génital avait conservé, au moment de la naissance, quelques caractéristiques femelles.

Les connexions réalisées entre les canaux génitaux et l'urètre chez la femelle n° 831 s'effectuent d'une façon semblable à celle que nous venons de décrire ; chez ces deux animaux on peut donc dire que l'utérus est pratiquement sans communication avec l'urètre puisque le « vagin supérieur » est mis en relation avec l'urètre par un cordon épithélial qui se bifurque en deux branches dépourvues de lumière. Ceci explique la rétention et l'accumulation des produits de sécrétion dans les cornes utérines.

Chez d'autres femelles par contre (n° 338 par exemple) nous avons observé une communication directe par un canal étroit entre la base du bulbe vaginal et l'urètre. La plus ou moins grande complication de ces connexions est fonction de l'état plus ou moins accusé d'intersexualité de l'animal ; plus la femelle est masculinisée, plus les points d'abouchement des canaux de Wolff seront voisins de l'urètre.

b) *Portion inférieure de l'urètre.* — Dans cette région, comme dans sa partie supérieure, l'urètre a d'autant plus le type mâle que le degré de masculinisation de l'ensemble des voies génitales de l'animal est élevé ; chez les individus de la portée T₁₅ on peut distinguer sur la face postérieure de l'urètre une dépression correspondant à un rudiment vaginal, chez les individus n° 831 et 832 l'urètre a le type mâle exclusif.

ORGANES GÉNITAUX EXTERNES.

L'aspect extérieur de ces femelles intersexuées est celui de mâles impubères. Aucun de ces animaux ne possède d'orifice vaginal ; les organes génitaux externes sont de type mâle, il existe un pénis assez bien développé, mais le gland ne peut être découvert ; entre le pénis et l'orifice anal existe une zone couverte de poils semblable au scrotum des mâles normaux ; la distance ano-génitale est voisine de celle des mâles témoins de la même portée et même légèrement supérieure à celle de mâles du même âge castrés le jour de la naissance. Nous donnons ci-dessous les résultats des mensurations effectuées chez les animaux de la troisième portée et chez un mâle castré à la naissance.

No de l'animal	Sexe	Poids de l'animal	Distance ano-génitale
831	♀	11,2 gr.	9 mm.
832	♀	11 gr.	8,5 mm.
833	♀	9,4 gr.	9,5 mm.
834	♂	11,8 gr.	10 mm.
740 (castré à la nais- sance, sacrifié à l'âge de 30 jours)	♂	9,2 gr.	5,5 mm.

L'examen histologique confirme l'observation macroscopique : chez tous les animaux, l'étude des préparations nous a permis de mettre en évidence un pénis normalement constitué, avec un urètre central complètement fermé sur sa face ventrale, sur toute la longueur de son trajet ; l'urètre traverse, dans son axe, le cylindre que dessine la lame épithéliale balano-préputiale ; les deux feuillets de ce repli sont intimement soudés sur toute leur surface. On distingue 4 ou 5 rangées de noyaux superposés dans l'épaisseur de cette lame et dans l'assise interne se sont développées des invaginations qui s'enfoncent dans le stroma conjonctif sous-jacent, à l'intérieur duquel se différencient les ébauches des formations qui chez le mâle évoluent pour donner naissance aux odontoides. L'os pénien est présent et s'allonge entre l'urètre et le tissu érectile supérieur ; tous les constituants du tubercule génital de la souris femelle intersexuée se sont donc extrêmement développés en dehors de tout apport extérieur d'hormone et certaines différenciations de type mâle ont commencé à s'ébaucher. Cependant la soudure du gland au prépuce témoigne de l'absence d'au moins une quantité importante d'hormone mâle dans cet organisme femelle ; malgré cela le tubercule génital a évolué vers le type pénien.

* * *

Les résultats expérimentaux que nous venons de rapporter dans la deuxième partie de ce chapitre nous conduisent donc à conclure :

Depuis la naissance le tractus génital mâle des souris femelles intersexuées a subi un certain développement en dehors de tout apport extérieur d'hormone mâle.

Le terme de « développement » employé ci-dessus doit être pré-

cisé : ces diverses structures mâles ont fortement augmenté de taille ; la vésicule séminale, qui était difficilement décelable à l'œil nu à la naissance, s'est allongée, élargie et sa longueur atteint chez un animal 2,5 mm. ; les tubules des glandes prostatiques se sont également allongés, ramifiés et ont acquis une lumière ; leur diamètre, ainsi que celui des canalicules épидидymaires et des canaux de Wolff, s'est fortement accru. Les couches enveloppantes de ces divers voies génitales, (assises musculaires et conjonctives) se sont épaissies ; l'examen histologique nous apprend, en outre, que la même croissance s'est manifestée dans la couche épithéliale de ces diverses formations : chez la plupart des animaux une multiplication importante des cellules épithéliales s'est produite. Parallèlement à ce développement, à la croissance indéniable de ces organes, des caractères histologiques ou cytologiques témoignant d'un véritable état fonctionnel, d'une différenciation dans le sens sécrétoire de ces diverses cellules épithéliales ont-ils apparu ? Ici les indices morphologiques sont beaucoup moins nombreux et beaucoup moins nets : nous avons observé quelques amas de matière éosinophile dans la partie distale de la vésicule séminale et dans certains tubules prostatiques ; il s'agit vraisemblablement là d'un début de sécrétion ; de même les aires pâles mal définies qui existent dans certaines cellules des tubules prostatiques correspondent sans doute au stade qui précède immédiatement l'état sécrétoire normal. L'accroissement de hauteur des cellules épithéliales peut être également interprété comme une étape vers la réalisation d'un état sécrétoire, et la formation des invaginations dans la couche interne du repli balano-préputial comme la réalisation des premiers stades de l'état fonctionnel du gland. Mais, même si les divers indices que nous venons d'examiner correspondent à des différenciations sécrétoires et fonctionnelles, celles-ci sont peu marquées.

Par contre, les caractéristiques les plus nettes de l'état fonctionnel du système reproducteur de la souris mâle n'ont pas apparu chez ces femelles intersexuées : les poils font défaut dans l'épididyme et le canal déférent, les villosités de l'épithélium des canaux de Wolff n'existent pas, les cellules des vésicules séminales ne contiennent pas de granules de sécrétion et des « aires claires » indubitables et bien développées n'ont pas pu être mises en évidence dans les lobes prostatiques ventraux.

De ces constatations découlent plusieurs problèmes : pouvons-nous considérer que le développement de ce tractus génital mâle, édifié chez ces femelles intersexuées, s'est effectué en l'absence de toute stimulation hormonale androgène ? ou devons-nous envisager qu'il résulte, au moins en partie, de l'action d'une hormone mâle présente dans ces organismes femelles ?

On peut admettre *a priori* que ces diverses structures mâles, édifiées chez l'embryon femelle, bien vascularisé, sont désormais incorporées à l'organisme, et vont subir un développement, un accroissement de taille, suivant un rythme de croissance identique à celui d'un organe somatique quelconque, en dehors de toute action hormonale androgène. Mais il est difficile de rapporter à la seule action de la croissance, les quelques indices de différenciation fonctionnelle — si faibles soient-ils — que nous avons notés.

Il est d'autant plus difficile de répondre à ces questions que nous n'avons aucun renseignement précis sur la composition du milieu hormonal de ces femelles intersexuées ; l'absence de testicule ne signifie pas absence totale de sécrétion hormonale mâle ; dans la série des diverses transformations chimiques qui s'effectuent au cours du métabolisme général, ou même dans une glande endocrine particulière, peuvent prendre naissance des composés androgènes ou bisexuels.

Les observations de WIESNER B. P. (1934-1935), de PRICE D. (1936) sur le rat, de HOWARD E. (1937) sur la souris ont en effet montré que la castration, effectuée chez ces Rongeurs mâles immatures, ne supprime pas toute différenciation du tractus génital mâle : en particulier, en l'absence des testicules, des « aires claires » apparaissent dans les cellules du lobe ventral de la prostate du rat et de la souris et l'épithélium des vésicules séminales de la souris conserve une apparence normale longtemps après la castration. Une série d'expériences effectuées d'une part par BURRILL M. W. et GREENNE R. R. (1939-1940) chez le rat, par HOWARD E. (1939) chez la souris ont montré que cette différenciation sécrétoire qui se manifeste chez les mâles immatures castrés est due à la libération de substances androgènes par les capsules surrénales. Chez les mâles immatures, castrés et surrénalectomisés, toutes ces différenciations fonctionnelles disparaissent, les glandes annexes présentent alors toutes les caractéristiques histologiques du repos complet. Cette fonction androgène des surrénales serait, chez le

rat, transitoire, et surtout intense pendant les premiers jours de la vie post-natale ; elle n'existerait plus qu'à un très faible degré chez les adultes ; elle ne se manifesterait pas chez les jeunes individus en présence du testicule (1). Chez la souris, au contraire, elle pourrait se manifester encore chez l'adulte par suite de la réapparition d'une zone X après dégénérescence de la première (zone X secondaire de HOWARD, E. (1939).

Mais, en regard du problème que nous étudions, le fait le plus important réside dans les observations qui ont été effectuées chez la femelle et qui ont démontré l'existence de phénomènes absolument parallèles à ceux qui avaient été mis en évidence par l'étude du mâle : PRICE D., ayant greffé du tissu prostatique mâle à des rats femelles adultes normaux, a observé la persistance de ce tissu avec des « aires claires » ; cet auteur conclut, de cette observation, à la présence de quelques substances androgènes, probablement d'origine ovarienne, chez la femelle adulte (1937). Plusieurs expérimentateurs ont ensuite observé la présence « d'aires claires » dans les cellules de l'épithélium des lobes prostatiques qui existent normalement chez les rats femelles de certaines lignées (PRICE D. 1939, BURRILL M. W. et GREENE R. R. 1939) ; le fait que l'état fonctionnel de cette glande prostatique femelle persiste chez un animal castré, indique qu'au moins une source des substances mâles chez la femelle immature est extra-ovarienne. Ici, comme chez le mâle, c'est vraisemblablement le cortex surrénal qui libère cette substance androgène, comme il peut, dans certains cas, libérer les substances œstrogènes (BURRILL M. W. et GREENE R. R. 1939-1940).

En outre, la présence de substance androgène dans l'organisme femelle est d'ailleurs depuis longtemps établie : WOMACK E. B. et KOCH F. C. (1932), KABACK J. M. (1932) etc. ont démontré la présence d'une substance produisant la croissance de la crête du chapon, dans l'urine des femmes adultes, normales ou en gestation ; PARKES A. S. (1937) a montré que de fortes quantités de substance

(1) Pour GERSH I. et GROLLMAN A. (1939) cette fonction androgène de la surrénale n'existerait pas ; ces auteurs admettent que « all the accessory glands appear to have an innate potentiality for growth » ; la zone X de la surrénale de la souris et la zone androgène transitoire de la surrénale du rat n'exerceraient aucun effet démontrable sur le système reproducteur ; à la suite de cette publication, BURRILL M. W. et GREENE R. R. ont repris leurs expériences et obtenant à nouveau des résultats identiques ils concluent une fois de plus (1940) à l'existence d'une fonction andromimétique exercée par la surrénale du rat immature en l'absence des testicules.

androgène pouvaient être trouvées dans l'urine des castrats des deux sexes ; cet auteur a également mis en évidence (1937), par leur action sur la crête de la poule ovariectomisée, l'activité androgène de deux extraits bruts d'ovaires de porc. REICHSTEIN T. a également isolé (1936), à partir des surrénales, une dicétone à propriétés androgènes (adrenosterone).

Enfin les expériences de HILL R. T. et GARDNER W. U. (1936), de HILL R. T. (1938-39) chez la souris, de DEANESLY R. (1938) chez le rat apportent la preuve directe que dans certaines conditions l'ovaire de ces rongeurs peut exercer une fonction androgène.

Nous ne pouvons donc conclure, de nos expériences, que le développement du tractus génital mâle de ces souris femelles intersexuées s'est effectué en dehors de toute action androgène ; l'examen des capsules surrénales de ces animaux nous a montré que la zone X était présente chez tous les individus (à un degré variable de développement) à l'exception de la femelle n° 327. Il est vraisemblable qu'aucune des deux éventualités que nous avons examinées précédemment au sujet du développement de ces structures mâles (croissance an hormonale ou croissance liée à une action androgène), ne peut, à elle seule, rendre compte de tous les effets observés ; il est plus probable que ces deux possibilités s'associent : une croissance du tractus génital mâle qui s'effectue tout d'abord comme celle d'un organe somatique, indépendamment de toute action hormonale, et une stimulation hormonale androgène, qui se surajoute à l'action de la croissance, pour provoquer les différenciations morphologiques fonctionnelles de ce tractus génital mâle. Le premier de ces deux facteurs correspondrait à la « potentialité innée de croissance » postulée par GERSH I. et GROLLMAN A. (1939) ou encore à la « faculté de croissance indépendante » suggérée par WITSCHI E., MAHONEY J. J., RILEY G. M. (1938) pour les lobes prostatiques ventraux des rats femelles.

D'une façon générale ces observations indiquent qu'il sera extrêmement difficile d'obtenir la preuve que les caractères sexuels stimulés chez un embryon de Vertébrés par une action hormonale, puissent continuer à se développer chez l'adulte en dehors de toute stimulation hormonale ; nous rappellerons en particulier que chez les oiseaux, le développement de la crête de la poule témoigne de l'action d'une substance androgène présente dans cet organisme femelle ; de même WITSCHI E. a établi que l'ovaire de l'étourneau

représentait le type de la gonade normalement amphisexuelle au point de vue des sécrétions endocriniennes, libérant à la fois les composés œstrogènes et une hormone androgène (cette dernière déterminant le jaunissement du bec). Dans cette classe de Vertébrés, comme chez les Mammifères, il n'est pas établi que le développement des caractères sexuels se réalise, après la naissance, chez les intersexués, en dehors de toute action hormonale : chez les poulets mâles féminisés, l'oviducte se développe suivant le rythme de croissance de l'organisme en dehors de tout apport extérieur d'hormone ; mais aucune expérience n'a établi qu'il n'existe pas normalement dans cet organisme mâle, une substance œstrogène pouvant stimuler le développement de ces canaux de Müller.

B. — Étude du tractus génital des souris femelles intersexuées élevées par leur mère injectée.

Dans cette catégorie d'animaux qui ont été allaités par leur mère qui avait reçu une injection d'hormone mâle, nous distinguerons deux groupes suivant que les intersexués ont ou n'ont pas reçu d'injection ultérieure d'hormone androgène.

1^{er} GROUPE. — Etude du tractus génital des souris femelles intersexuées élevées par leur mère et n'ayant pas reçu d'injection d'hormone mâle après la naissance.

11 femelles intersexuées, provenant de 10 portées différentes, ont pu être élevées après la naissance et ont été sacrifiées à des âges variant entre 8 et 189 jours. Le tableau n° XIV résume les conditions de cette expérience (nombre, âge, origine des animaux, dose injectée à la mère pendant la gestation).

Comme dans le cas précédent, nous examinerons successivement l'état du tractus génital femelle, celui du tractus génital mâle, la morphologie de l'urètre et enfin le type sexuel des organes génitaux externes.

ÉTAT DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE.

a) *Ovaires*. — Tous les ovaires de ces femelles intersexuées ont été examinés histologiquement, (plusieurs sections ont été faites

TABLEAU N° XIV.

Souris femelles intersexuées élevées par leur mère, et non injectées après la naissance.

Portée d'origine	Dose totale de propionate de testostérone injectée à la mère	Nombre de jours écoulés entre l'injection et la parturition	Age de l'animal au moment du sacrifice	N° de l'animal (prélèvement)
T 2	5 mgr.	3	70 jours	295
T 3	5 mgr.	4	61 jours	294
T 14	10 mgr.	5	13 jours	305
			84 jours	329
T 10	7,5 mgr.	6	37 jours	293
T 17	10 mgr.	6	12 jours	304
T 18	10 mgr.	6	189 jours	351
T 11	7,5 mgr.	7	8 jours	284
T 22	10 mgr.	7	83 jours	328
T 13	7,5 mgr.	8	30 jours	310
T 21	10 mgr.	8	30 jours	309

à différents niveaux) ; ceux des individus n° 284 et 351 ont été étudiés sur coupes sériées. Chez aucune de nos 11 femelles intersexuées nous n'avons trouvé de corps jaunes : on observe de nombreux follicules à différents états de développements : certains ovules dégénèrent dans les follicules les plus internes : chez presque tous les individus, le centre de l'ovaire est occupé par de vastes lacunes sanguines séparant des cordons de cellules épithéliales à cytoplasma clair, souvent spumeux, à noyau fortement coloré, à surface déprimée ; ces mêmes cellules épithélioïdes et d'aspect glandulaire occupent souvent la majeure partie du stroma de l'ovaire ; on retrouve également des cellules semblables dans la thèque de quelques follicules. Dans ces ovaires nous n'avons observé aucune structure morphologique qui puisse s'interpréter comme un indice de masculinisation anatomique de la glande ; mis à part les tubes du rete qui sont bien développés dans la région du hile, aucun tubule épithélial d'un autre type n'a été observé dans ces ovaires.

b) *Trompes.* — Elles sont bien développées et garnies de nombreux cils.

c) *Cornes utérines et utérus.* — Moyennement développées chez les femelles jeunes, les cornes utérines atteignent des dimensions anormales chez les animaux plus âgés (femelles n° 294, 295, 318, 351) ; chez ces derniers individus, elles sont distendues par un liquide ; leur diamètre transversal dépasse en plusieurs points 7 mm.

chez l'intersexuée n° 351 ; l'utérus lui-même est fortement dilaté ; la raison de cette distension des voies génitales femelles est due à la même disposition anatomique que nous avons étudiée chez les femelles intersexuées séparées de leur mère dès la naissance : la communication entre la partie supérieure du vagin et l'urètre est rudimentaire ou pratiquement inexistante, ce qui entraîne la rétention des sécrétions utérines à l'intérieur des cornes.

Au point de vue histologique l'épithélium utérin montre des signes d'une grande activité ; il forme de nombreux replis dans la lumière des cornes et du corps et est constitué par des cellules élevées (dépassant $30\ \mu$ de hauteur) très souvent en division. Tous ces aspects morphologiques témoignent d'une intense activité ovarienne.

d) *Vagin*. — Comme chez les femelles intersexuées étudiées dans la première partie de ce chapitre, seule la partie supérieure du vagin existe chez ces animaux : l'orifice vaginal externe et la partie inférieure du vagin font totalement défaut. La partie craniale du vagin est représentée par une masse globuleuse dilatée, un « globe vaginal » souvent bilobé vers le haut ; chez tous les animaux qui figurent dans le tableau et qui ont atteint l'âge de 30 jours, la paroi épithéliale de ce globe est fortement kératinisée et les strates cornées desquamant et s'accumulent dans la lumière qu'elles finissent par combler ; la photographie C de la planche XI représente une section à travers cette partie supérieure du vagin, chez la femelle n° 294, et met en évidence l'intense kératinisation de l'épithélium.

Ce globe vaginal, qui fait suite à l'utérus, est mis en communication avec l'urètre par un cordon ou un canal épithélial très étroit à lumière souvent virtuelle ; nous étudierons cette disposition anatomique dans un paragraphe spécial de ce chapitre.

Cette étude nous montre donc que l'ensemble de l'appareil génital femelle de ces souris intersexuées est bien développé ; la gonade est un ovaire anatomiquement normal ne présentant pas d'indice de masculinisation ; les trompes, les cornes utérines et l'utérus sont présents et témoignent d'une forte activité ; seule la portion inférieure du tractus génital femelle est modifiée, mais comme nous l'avons fait remarquer antérieurement (1938), cette modification n'intéresse pas le système mullérien : la partie distale du vagin qui fait défaut provient du sinus urogénital et son absence est due à

ce que le matériel cellulaire qui normalement contribue à son édification, a été dévié de sa destinée femelle, utilisé dans d'autres processus morphogénétiques et a pris part à la constitution de l'urètre mâle.

Une particularité fonctionnelle de cet appareil génital femelle doit attirer spécialement l'attention ; dans une publication antérieure (1938) nous avons signalé que sur sept femelles intersexuées âgées de plus de 30 jours, toutes les sept présentaient une kératinisation de l'épithélium de la partie supérieure du vagin ; nous pouvons actuellement confirmer et étendre ces résultats sur une série de 12 animaux provenant de mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone, d'androstène-diol, ou d'androstérone pendant la gestation ; l'examen histologique de l'épithélium vaginal de tous ces animaux indique un œstrus très accusé.

Ce résultat est au premier abord surprenant ; si l'on admet l'existence d'un cycle œstrien chez ces femelles, la plupart d'entre elles devraient posséder un épithélium vaginal en diestrus ou du moins au stade du postœstrus ; or toutes sont en phase œstrienne ; l'absence d'orifice vaginal ne nous a pas permis d'effectuer des frottis vaginaux et d'étudier d'une façon continue les variations du taux d'hormone œstrogène libérée par l'ovaire de ces animaux ; mais en nous basant sur ces seuls résultats statistiques nous pensons qu'il est extrêmement probable qu'un cycle œstral régulier, avec des phases alternées de repos et d'activité, n'existe pas chez ces femelles intersexuées. Il est très vraisemblable qu'un taux élevé d'hormone œstrogène est constamment présent dans l'organisme de ces femelles, entretenant une stimulation permanente et intense du tractus génital femelle et en particulier de l'épithélium vaginal ; un état d'œstrus permanent est ainsi créé ; le comportement psychosexuel de ces femelles intersexuées est d'ailleurs toujours celui d'une femelle en rut.

La raison de cet état n'est pas encore établie : il est possible que, bien que morphologiquement normale, la gonade présente des anomalies de fonctionnement dues à une action directe de l'hormone androgène ; cette action, qui aurait eu lieu pendant la vie embryonnaire ou dans les premiers jours de la vie postnatale, aurait perturbé la physiologie de l'ovaire et les répercussions de cet effet se manifesteraient encore chez l'adulte.

Mais, le fonctionnement de la gonade étant sous la dépendance

des sécrétions hypophysaires, on peut se demander si l'effet observé n'est pas indirect, et n'est pas dû à une action des hormones androgènes injectées, sur l'hypophyse des fœtus et des nouveau-nés.

Cette dernière interprétation, faisant intervenir un mécanisme indirect, est rendue très vraisemblable par les observations que plusieurs auteurs ont effectuées au cours d'expériences ayant pour objet des transplantations de glandes génitales, chez le rat et la souris nouveau-nés.

Dès 1924 GOODMAN L., greffant des ovaires de rats immatures dans la chambre antérieure de l'œil de mâles adultes, constate qu'il ne se forme pas de corps jaunes dans ces glandes ; il en déduit que l'hypophyse du mâle et l'hypophyse de la femelle ont un comportement physiologique différent. Chez le mâle cette glande ne libérerait qu'une quantité très faible d'hormone lutéinisante. Reprenant des expériences semblables PFEIFFER C. A. établit (1935, 1936) que le « type sexuel » de l'hypophyse, et en particulier son fonctionnement, sont déterminés par la sécrétion des glandes génitales ; la greffe d'un testicule du rat nouveau-né à une femelle de la même portée, entraîne une modification de la sécrétion hypophysaire : des corps jaunes n'apparurent pas, dans ces expériences, dans ces ovaires greffés : 12 femelles porteuses de greffes testiculaires virent leur cycle s'interrompre et demeurèrent dans un état d'œstrus permanent.

Cet état d'œstrus permanent serait dû à la libération ininterrompue, par l'hypophyse, d'une faible quantité d'hormone folliculo-stimulante. Ces expériences établirent en outre que la suppression de la greffe testiculaire n'altère pas le déséquilibre hormonal produit ; celui-ci une fois établi, persiste, pendant des mois, en l'absence du facteur qui l'a provoqué ; l'action temporaire de l'hormone androgène testiculaire a donc altéré d'une façon permanente la physiologie de la glande hypophysaire. Le même auteur a étendu (1938, 1939) ces résultats expérimentaux au cas de la souris ; bien qu'il ait observé la présence de corps jaunes (petits, pâles, atypiques ou non fonctionnels) chez quelques femelles porteuses de greffes testiculaires, la plupart de ces souris entrèrent en état d'œstrus permanent, et présentèrent une kératinisation de l'épithélium vaginal supérieur ; il existe donc, également chez la souris, une possibilité de masculinisation permanente de l'hypophyse, par action testiculaire, et elle est associée à une libération continue d'hormone œstrogène.

Par analogie avec les résultats obtenus par PFEIFFER, nous pensons que, dans nos expériences, l'hormone mâle injectée à la souris en gestation et transmise aux embryons et aux nouveau-nés, a provoqué la masculinisation plus ou moins complète de l'hypophyse de ces intersexués femelles ; il en résulte la suppression de son fonctionnement cyclique, et la libération continue d'hormone œstrogène entretenant cet état d'œstrus constant, même chez l'adulte, à un moment où toute action hormonale de source extérieure a cessé chez ces femelles. Cependant, dans le cas de ces intersexués, les quantités d'hormone œstrogène libérées doivent être assez élevées autant que l'on peut en juger par l'intense kératinisation du vagin ; il ne s'agit pas ici d'une condition sub-œstrale.

En 1939, confirmant nos premières observations, TURNER C. D. rapporte également l'existence d'un état d'œstrus permanent des souris femelles intersexuées adultes.

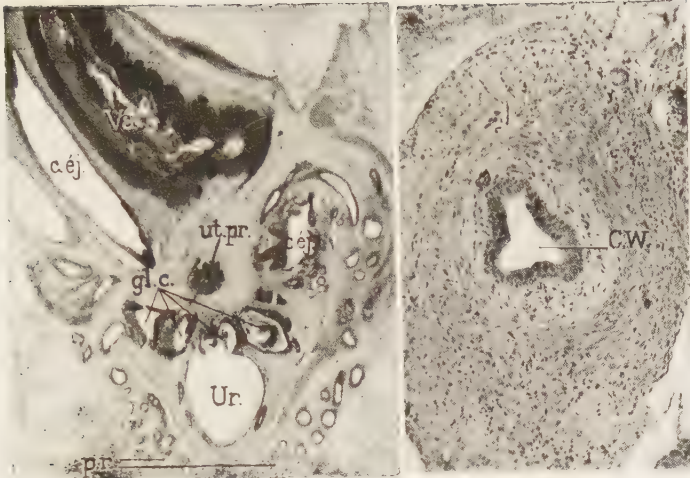
ÉTAT DU TRACTUS GÉNITAL MALE.

Son développement est nettement plus avancé que celui du tractus mâle des femelles séparées dès la naissance de leur mère injectée ; l'étude faite ci-dessous va nous montrer qu'une véritable différenciation fonctionnelle apparaît dans les diverses parties de ce tractus au cours des deux ou trois premières semaines de la vie post-natale ; l'examen histologique révèle dans ces organes mâles divers indices morphologiques témoignant d'une différenciation sécrétoire ; cette stimulation témoigne donc d'une action hormonale androgène ; celle-ci a vraisemblablement pour source le résidu de la solution huileuse d'hormone génitale, qui persiste, dans le tissu sous-cutané de la mère, au niveau de l'injection. Cette hormone, contenue dans l'organisme maternel, est sans doute transmise aux petits soit par l'intermédiaire du lait, soit par contact direct (absorption cutanée), soit par voie indirecte (urine, excréments).

Nous décrirons successivement l'état des différentes parties du tractus génital mâle de ces femelles intersexuées :

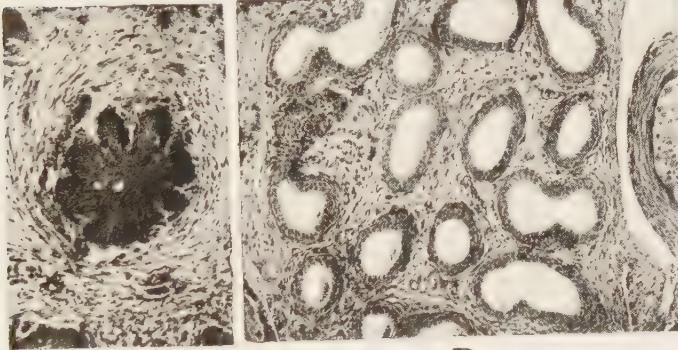
a) *Rete*. — Il est bien développé, et dans la région du hile de l'ovaire, on distingue ses tubules bordés par un épithélium élevé.

b) *Canaux efférents*. — Leurs tubules font suite au rete et sont bien développés chez la plupart des animaux. La planche XII



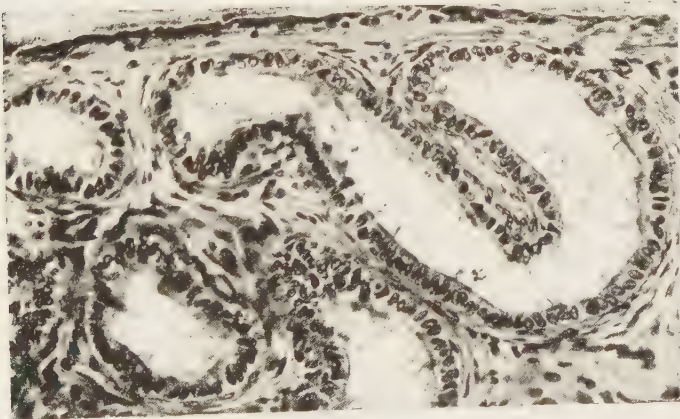
A

B



C

D



E

Planche XII. — Microphotographies de sections histologiques du tractus génital d'une Souris femelle intersexuée, âgée de 189 jours, n'ayant pas reçu d'injections d'hormone mâle pendant sa vie post-natale (femelle N° 351).

A : coupe générale montrant le « vagin supérieur » (Va.), les canaux éjaculateurs (c. éj.), l'utricule prostatique (ut. pr.), les glandes coagulantes (gl. c.), l'urètre (Ur.) et les bourgeons prostatiques (pr.). (Gr. = 21).

B : section transversale du canal de Wolff. (Gr. = 100).

C : coupe transversale de l'utricule prostatique. (Gr. = 87).

D : vue d'ensemble de plusieurs tubules épидидymaires. (Gr. = 87).

E : vue à un fort grossissement des canaux éférents montrant les cellules ciliées (Gr. = 246).

représente en E une microphotographie d'une section histologique des canaux efférents de la femelle n° 351 ; les tubules sont larges (atteignant $60\ \mu$ de diamètre), l'épithélium est bas (11 à $12\ \mu$ de hauteur), les cellules sont régulièrement alignées et ont un petit noyau ; on distingue de nombreuses cellules ciliées souvent irrégulièrement disposées alternant çà et là avec des cellules non ciliées ; quelquefois plusieurs cellules ciliées sont groupées côte à côte ; les cils atteignent une dizaine de μ de hauteur.

c) *Epididymes*. — Tous les stades du développement de cet organe sont trouvés chez les différents individus ; rudimentaires, difficilement visibles à la dissection chez beaucoup d'animaux, les épидидymes atteignent chez d'autres (femelle n° 351) un développement considérable ;

Leur aspect, chez cette dernière femelle, est représenté sur la photographie D de la planche XII : les tubules ont une lumière large et sont séparés par des travées épaisses de tissu conjonctif ; les plus larges tubules ont un diamètre transversal de 85 à $90\ \mu$, la hauteur de l'épithélium varie entre $11\ \mu$ et $20\ \mu$ suivant les segments ; ce qui caractérise ces épидидymes, chez tous ces intersexués, c'est l'absence totale de poils et de sécrétion ; en outre, l'épithélium présente un aspect anormal : on distingue en général plusieurs couches de noyaux dans la lumière ; il y a toujours une assise basale de noyaux sphériques surmontée d'une ou deux autres assises de noyaux plus allongés. Un autre aspect constant est la disposition désordonnée des noyaux des couches cellulaires supérieures : au lieu d'être dirigés radialement ces noyaux s'entrecroisent et ont quelquefois leur axe disposé parallèlement à la lumière ; en général des aires vacuolaires péri ou supra-nucléaires s'observent dans les cellules les plus superficielles. Nous rapportons ces divers aspects et l'hyperdéveloppement du tissu conjonctif intertubulaire à l'action directe des sécrétions œstrogènes ovariennes et à l'absence d'un effet hormonal androgène suffisamment élevé.

d) *Canaux de Wolff*. — Nous avons signalé dans une publication antérieure (1938) l'état des canaux de Wolff de plusieurs de ces femelles, aussi n'insisterons-nous ici que sur les points essentiels de cette description ;

La femelle intersexuée n° 351, âgée de 189 jours, possédait deux canaux de Wolff complets descendant le long de chaque corne utérine sur sa face latéro-externe (voir dessin du tractus génital, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 129, p. 632, fig. 2). La planche XII représente en B une photographie d'une section transversale de ce canal. On retrouve dans l'épithélium une disposition désordonnée des éléments, semblable à celle observée dans l'épididyme ; la hauteur de la couche épithéliale

atteint 15 à 20 μ et dans son épaisseur on trouve plusieurs couches de noyaux irrégulièrement superposés et sans orientation définie; les poils font complètement défaut et l'épithélium ne forme aucune villosité comparable à celles qui existent chez le mâle normal; le diamètre du canal épithélial atteint une centaine de μ et l'épaisseur des couches enveloppantes, musculaires et conjonctives, environ 150 μ .

Chez les autres animaux, que les canaux de Wolff soient complets, fragmentaires ou rudimentaires, le même aspect morphologique se retrouve, sauf chez les individus très jeunes.

e) *Glandes annexes.* — Vésicules séminales : L'autopsie de la femelle n° 351 âgée de 6 mois a permis de mettre en évidence deux vésicules séminales à extrémité recourbée, proéminent sur chaque face latéro-dorsale du manchon musculo-conjonctif enveloppant l'urètre et le vagin. Ces glandes ont un aspect vitreux, et, dans leur concavité, on apercevait les tubules blancs, durs au toucher, des glandes coagulantes.

Les vésicules séminales ont également pu être mises en évidence chez les intersexués n°s 328 et 329 âgés de près de trois mois, au moment du sacrifice; chez les autres individus elles n'étaient pas visibles à la dissection, mais l'examen microscopique les a décelées sous forme de cavités allongées et aplaties accolées contre les bords latéro-internes du globe vaginal (V. S., photographie E de la planche XI). Les vésicules séminales n'ont pu être décelées chez les animaux n°s 295 et 310. Au point de vue histologique on note une hypertrophie du tissu conjonctif et des caractères particuliers dans l'épithélium, qui reproduisent ceux observés dans les assises épithéliales des autres parties du tractus génital mâle : aspect de pseudostratification, disposition désordonnée des noyaux qui se chevauchent partiellement, sont superposés sans régularité et sans orientation définie; l'aspect est d'ailleurs variable d'un point à l'autre, dans une même vésicule : tantôt tous les noyaux sont petits, sphériques ou ovoïdes, tantôt on trouve une couche basale de noyaux arrondis surmontée par une assise de noyaux allongés dirigés vers la lumière, disposés à des hauteurs différentes et donnant à l'épithélium un aspect dentelé ou frangé; la hauteur totale de l'épithélium varie entre 10 et 20 μ ; en certains points on observe des foyers de métaplasie, surtout au voisinage du canal éjaculateur. Ici aussi il est vraisemblable que ces figures histologiques variées sont dues à l'action combinée des sécrétions oestrogènes ovariennes et de l'action androgène de la surrénale.

Glandes coagulantes : chez les intersexués âgés de plus d'un mois, les glandes coagulantes sont constituées par des tubes ramifiés bordés par un épithélium malpighien kératinisé, desquamant d'abondantes strates cornées dans la lumière. La glande forme un sac creux dans sa partie centrale et se subdivise en tubes allongés dans

sa partie supérieure ; ces tubules et l'ensemble de la glande se sont fortement allongés depuis la naissance.

Glandes prostatiques : tous les tubules prostatiques trouvés chez la souris femelle intersexuée nouveau-née se sont allongés et ramifiés ; ils ont acquis une lumière et leur diamètre s'est fortement accru (il atteint 30 à 90 μ). Ces tubes forment un réseau bien développé qui s'étale sur les faces ventrale et latérales de l'urètre (au niveau où les glandes coagulantes et les canaux éjaculateurs s'abouchent dans l'urètre, photographie A. de la planche XII).

L'aspect histologique de ces tubules est assez variable ; ces variations rappellent celles que nous avons trouvées dans la structure des vésicules séminales ou du canal de Wolff ; certains tubules prostatiques sont bordés par un épithélium pseudostratifié comportant plusieurs assises de noyaux ovoïdes, plus ou moins superposés sans ordre défini ; dans d'autres tubules au contraire on peut distinguer une assise basale de petits noyaux surmontée par une couche de noyaux plus allongés, assez régulièrement disposés, leur axe dirigé vers la lumière ; dans ce cas l'épithélium est élevé (atteint 15 à 17 μ de hauteur) et la partie cytoplasmique, qui s'étend au-dessus du noyau des cellules superficielles est assez importante ; la hauteur des éléments cellulaires bordant la lumière est d'environ 12 μ . Nous n'avons dans aucun cas, observé d'aires claires dans ces tubules, mais plusieurs d'entre eux contiennent des flaques de sécrétion éosinophile.

Les glandes de Cowper et les glandes préputiales sont bien développées chez tous les animaux.

URÈTRE.

a) Connexions entre les voies génitales (canaux de Wolff et de Müller) et l'urètre.

Elles ont été étudiées sur coupes sérieées chez les animaux nos 284, 328, 329, et 351, et seulement d'après quelques sections chez les autres individus.

Elles se font d'une manière sensiblement analogue à celle que nous avons décrite dans le paragraphe précédent ; l'étude des nouveau-nés nous a montré que ces connexions se rapprochaient d'autant plus du type mâle que la masculinisation de l'ensemble du tractus génital était plus forte. En particulier, chez les intersexués forts, un utricule prostatique semblable à celui du mâle se constitue ; chez les animaux ne présentant qu'un degré d'intersexualité assez faible, l'utricule prostatique est rudimentaire ou inexistant.

Nous retrouvons ces deux types de connexion chez les adultes ; chez certaines femelles (animal n° 351 par exemple), le « globe vaginal » kératinisé se prolonge à sa partie inférieure par un mince cordon épithélial qui représente la partie moyenne de l'utricule prostatique (photographie A et C de la planche XII). Après un trajet assez long ce cordon se bifurque et débouche dans l'urètre (un peu au-dessus du point d'abouchement des glandes coagulantes), de chaque côté de la saillie du *colliculus seminalis*. Une section transversale de l'utricule prostatique de la femelle n° 351 est représentée sur la photographie C de la planche XII.

Chez d'autres femelles (n° 328 par exemple) c'est un court canal rudimentaire qui réunit le vagin supérieur à l'urètre.

Les canaux de Wolff débouchent soit directement dans l'urètre (dans ses deux diverticules latéraux) de part et d'autre des branches de l'utricule prostatique), soit dans la partie basale du vagin supérieur, suivant le degré fort ou faible d'intersexualité des animaux.

b) *Partie moyenne et inférieure de l'urètre.*

Dans la partie supérieure de l'urètre, sur sa paroi dorsale, existe une saillie déterminée par une avancée de tissu conjonctif ; elle correspond exactement au *colliculus seminalis* de la souris mâle adulte, tel que l'on décrit plusieurs auteurs et en particulier RATHER M. et DISSELHORST R. ; au-dessous, l'urètre a une forme à peu près cylindrique ; la photographie C, planche XI, représente une section longitudinale du canal urétral chez la femelle n° 328 et met en évidence le sinus urétral qui est aussi bien développé que celui d'un mâle adulte ; de chaque côté du sinus, on aperçoit les glandes de Cowper ; l'urètre se continue par un canal uro-génital toujours fermé sur sa face ventrale, et dans lequel on peut distinguer les différentes parties qui existent chez le mâle normal.

ORGANES GÉNITAUX EXTERNES.

L'aspect extérieur de ces femelles est celui de mâles normaux ; il n'y a pas d'orifice vaginal ; la distance ano-génitale est grande, voisine de celles des mâles normaux ; il existe une sorte de scrotum couvert de poils et un pénis. Ce qui distingue ces femelles des mâles normaux, c'est l'absence de gonflement de la région scrotale, l'ab-

sence du clivage du repli balano-préputial ; chez ces animaux adultes le gland est intimement soudé au prépuce, comme il l'est chez les souris mâles adultes qui ont été castrées avant la puberté. L'examen histologique des organes génitaux externes de ces femelles révèle la constitution normale d'un pénis : urètre en position centrale, surmonté par un tissu érectile contenant un os bien développé ; les deux feuillets du repli balano-préputial sont soudés mais dans la couche interne on distingue de nombreuses invaginations et chez quelques individus (n° 328, 310) des amas kératinisés, témoignant de la formation des ébauches d'odontoïdes, sont présents entre les deux bords du repli. Sur la planche XI est représentée en A la photographie d'une section histologique d'un tel pénis ; nous y renvoyons le lecteur.

En résumé cette étude nous montre que le tractus génital mâle de ces souris femelles intersexuées, élevées par leur mère, a continué à se développer, en l'absence de nouvelle injection d'hormone mâle ; une de ces femelles, âgée de plus de six mois, possède un tractus génital mâle absolument complet au point de vue anatomique ; une forte croissance s'est manifestée dans toutes les parties de ce tractus génital, mais les différenciations fonctionnelles ou sécrétoires ne sont qu'ébauchées. En outre, les sécrétions œstrogènes ovariennes ont imprimé à ce tractus mâle des modifications de structure très profondes, reproduisant celles que l'on observe, chez les mâles adultes œstrinisés. Enfin, il se peut qu'une action androgène de la surrénale soit à l'origine des quelques différenciations que nous avons signalées dans certaines parties de cet appareil génital ; la zone X a été trouvée très développée chez certaines jeunes femelles [(n° 295, 294, 293, (photographie D, planche XI) et en dégénérescence chez d'autres (n° 328, 329)].

Pour pouvoir apprécier l'état exact de différenciation autonome du tractus génital mâle de ces femelles, de nouvelles expériences doivent être entreprises, dans lesquelles ces effets surajoutés (effet nocif des substances œstrogènes ovariennes, effet androgène stimulant des capsules surrénales) seront éliminés ; l'ovariectomie et la surrénalectomie de jeunes intersexués nous permettront d'établir quel est le sort véritable de cet appareil génital mâle, en l'absence de ces influences hormonales diverses.

II^e GROUPE. — Etude du tractus génital des souris femelles intersexuées recevant après la naissance des injections de propionate de testostérone.

Les deux paragraphes précédents ont été consacrés à l'étude du sort du tractus génital des souris femelles intersexuées ne recevant pas d'injection hormonale après la naissance. Cette étude nous a permis d'établir que ces différents organes (dont le maintien et le développement sont dus à l'action de l'hormone mâle chez l'embryon) persistaient chez l'adulte, subissaient une croissance et un développement importants, en dehors de tout apport extérieur nouveau d'hormone mâle.

Cependant, dans l'ensemble de ces organes mâles développés chez ces femelles, les différenciations fonctionnelles ne s'effectuent pas ou ne sont qu'ébauchées dans certaines structures.

La question se posait de savoir si, sous l'effet d'un stimulus hormonal approprié, ces divers territoires de caractère mâle seraient capables d'acquérir les différentes caractéristiques morphologiques qui sont l'apanage des parties homologues du mâle normal dans un état fonctionnel. Or, ces structures caractéristiques de l'activité glandulaire du tractus génital du mâle, sont sous la dépendance d'une action androgène ; si les cellules homologues de l'appareil génital mâle de la femelle possèdent les mêmes potentialités d'évolution que celles du mâle, on doit s'attendre à l'extériorisation de ces potentialités, à l'apparition de ces divers indices morphologiques d'activité fonctionnelle, sous l'effet des injections d'une hormone androgène ; l'expérience a confirmé cette manière de voir, établissant de façon définitive l'équipotentialité des tissus qui donnent naissance aux parties « mâles » du tractus génital de la souris mâle et de la souris femelle. Dix souris femelles intersexuées ont été élevées jusqu'à l'état adulte et sacrifiées à des âges variant entre 8 et 11 jours. Le tableau n° XV résume les diverses conditions de l'expérience (origine des animaux, époque et durée du traitement, âge au moment du sacrifice), et l'état de l'appareil génital de ces femelles. Ces souris ont été divisées en trois lots. Dans le premier (groupe I du tableau), les animaux ont reçu des injections de propionate de testostérone au cours des quinze premiers jours de la vie post-natale et ont été sacrifiés peu de temps (2 à

TABLEAU N° XV

N° de l'animal		Dose de propionate de testostérone injectée à la mère en gestation (mgr.)	Nombre de jours écoulés entre l'injection et la parturition	Age, en jours, de l'animal au moment			Dose totale de propionate de testostérone injectée après la naissance (mgr.)
				de la 1 ^{re} injection	de la dernière injection	du sacrifice	
Groupe n° 1	283	7,5	7	1	1	8	0,5
	311	10	6	12	27	30	4
	366	5	8	12	52	55	10
	367	5	8	12	52	55	10
	750	10	8	10	111	121	42,5
Groupe n° 2	352	5	9	115	148	150	12,5
	364	10	6	172	177	180	7,5
	365	10	6	172	177	180	7,5
Groupe n° 3	374	5	9	115	155	213	15
	413	10	5	147	187	311	15

10 jours) après la cessation des injections. Dans les deux lots suivants au contraire, les animaux n'ont reçu de l'hormone mâle qu'à l'état adulte. Nous avons établi, dans la première partie de ce chapitre, que l'appareil génital mâle des souris femelles intersexuées persistait chez l'adulte, en l'absence d'apport extérieur d'hormone mâle, mais qu'il subissait de fortes modifications de structure sous l'action des sécrétions œstrogènes ovariennes. C'est donc sur des organes fortement transformés que vont agir les hormones injectées ; nous assisterons, sous l'effet de ces injections, à la reconstitution partielle ou complète du type normal de l'organe à partir de sa structure anormale. Dans ce deuxième lot deux groupes ont été distingués suivant que les animaux ont été sacrifiés peu de temps après la dernière injection (groupe II) ou longtemps après (groupe III).

Nous étudierons successivement l'appareil génital femelle puis l'appareil génital mâle de ces intersexués. Nous effectuerons une étude comparative de la structure de chaque organe des trois groupes d'animaux distingués.

A. — ÉTAT DE L'APPAREIL GÉNITAL FEMELLE.

Le cas des ovaires mis à part, l'état de l'appareil génital femelle ne présente pas de grandes particularités, aussi l'étudierons-nous brièvement.

Ovaires.

L'étude des glandes génitales de ces femelles intersexuées présente une importance considérable : bien qu'histologiquement normales chez les nouveau-nés, il était possible que ces gonades acquièrent ou développent des caractères intersexuels à la suite d'une action hormonale androgène ininterrompue jusqu'à l'état adulte. Effectivement nous avons signalé dans les paragraphes précédents des signes d'une altération du fonctionnement cyclique de l'ovaire des intersexués témoignant d'une masculinisation physiologique de la glande génitale. On était donc en droit de penser qu'il pouvait également se manifester, chez l'adulte, quelques signes d'une masculinisation morphologique ; aussi avons-nous entrepris une étude détaillée de ces gonades : les ovaires des intersexués n° 283, 311, 366, 367, 750 ont été coupés en série, à $10\ \mu$ d'épaisseur pour les 2 premiers, à $7,5\ \mu$ d'épaisseur pour les autres et toutes les sections examinées à un fort grossissement ou à l'immersion. Cette étude nous a permis d'établir que, tout en étant restée un ovaire typique, la glande génitale de quelques-uns de ces intersexués présentait quelques particularités morphologiques, d'interprétation délicate, d'origine encore incertaine, mais qui par certains côtés pourraient être considérées comme des formations de type mâle. Nous les étudierons ci-dessous.

L'aspect des ovaires des différents animaux, offre, dans l'ensemble, de grandes variations.

Bien développés chez certaines femelles (n° 311, 750), les ovaires sont au contraire fortement réduits chez d'autres (n° 366, 367). L'évolution des follicules s'effectue (pour la majorité d'entre eux) normalement, dans le premier cas ; une section histologique de l'ovaire de la femelle n° 750 est représentée sur la planche XIII. On distingue dans cette glande génitale des follicules à tous les stades du développement et en particulier de grands follicules cavitaires, bien que la femelle ait reçu 42,5 milligrammes de propionate de testostérone pendant sa vie post-natale. Au contraire, chez certaines femelles possédant des ovaires réduits, la majorité des follicules subissent une atrophie, une involution et des phénomènes de dégénérescence précoce ; les photographies C et D de la planche XIV représentent deux sections histologiques des ovaires des femelles n° 366 et 367. La photographie de gauche met en évidence les phé-

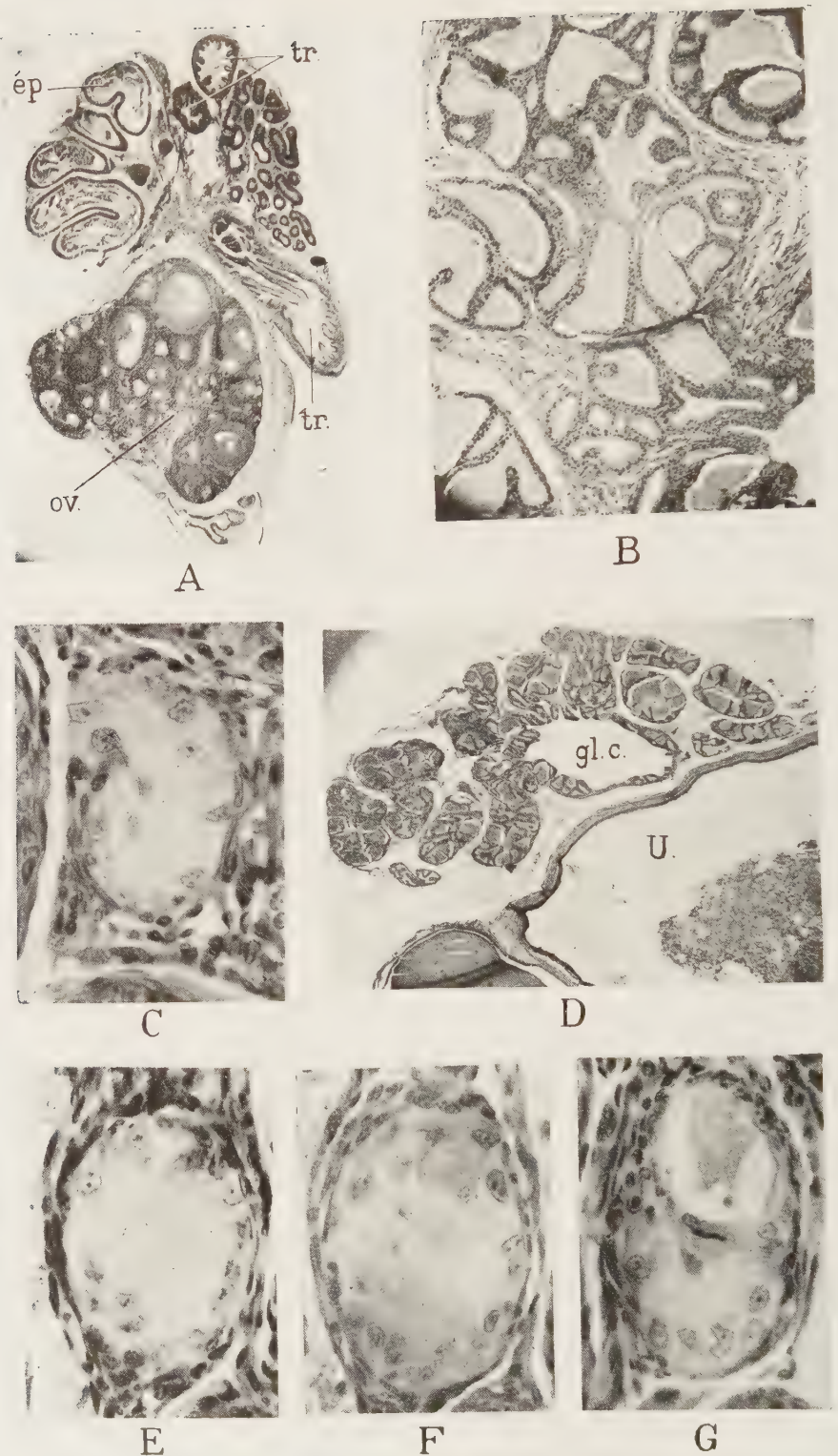


Planche XIII. — Microphotographies de sections histologiques du tractus génital de la Souris femelle intersexuée N° 750, âgée de 121 jours et ayant reçu des injections de propionate de testostérone pendant la vie post-natale:

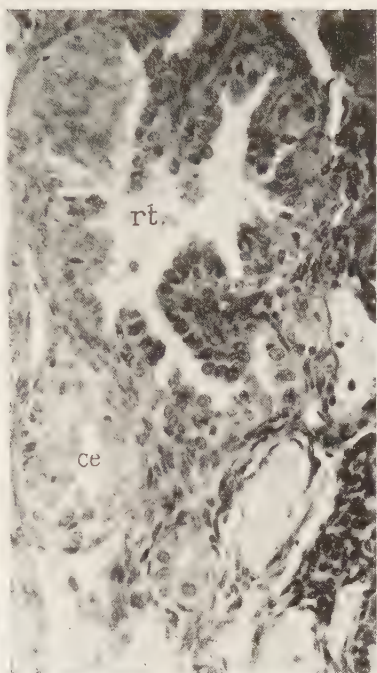
A : coupe intéressant l'ovaire (Ov.) et différents segments de l'épididyme (ép.) et des trompes (tr.). (Gr. = 23).

B et D : deux sections des glandes coagulantes. (Gr. = 93 et Gr. = 23).

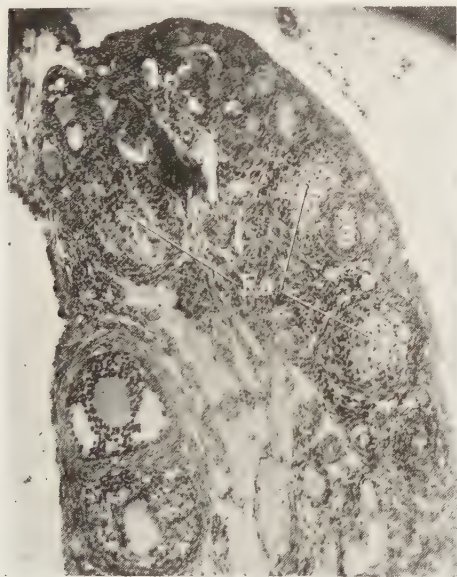
C, E, F, G : coupes transversales de tubules syncytiaux ovariens. (Gr. = 40r).



A



B



C



D

Planche XIV. — A : dissection du tractus genital de la Souris femelle intersexuée N° 413 âgée de 311 j. montrant la distension des cornes utérines (C. U.) et de l'utérus (U.) à la suite de la rétention des sécrétions utérines causée par l'absence d'orifice vaginal.

B : section histologique du rete ovarii (r. t.) et des canaux éférents (c. e.) de la femelle intersexuée N° 367. (Gr. = 268).

C : section histologique de l'ovaire de la Souris femelle intersexuée N° 366 montrant de nombreux follicules en atresie (F. a.) et les modifications que subissent les cellules de la granulosa. (Gr = 100).

D : section histologique de l'ovaire (Ov.) de la Souris femelle intersexuée N° 367 ; au-dessus de l'ovaire on aperçoit l'épididyme (ép.) encadré par les trompes (tr.). (Gr. = 23).

nomènes d'atrésie folliculaire dans l'ovaire de cet animal : les cellules de la granulosa de divers follicules sont transformées en cellules vacuolaires d'aspect jaunâtre, leur noyau apparaît avec une surface déprimée, les contours de la cellule deviennent irréguliers, souvent polygonaux et cette masse cellulaire en dégénérescence forme un manchon clair autour des débris de l'ovocyte.

Dans certains cas le follicule a complètement dégénéré et, comme seul témoin de sa présence antérieure, on trouve des débris ovocytaires (zone pellucide en général) plongés au sein d'une cavité bordée par une couche de cellules aplaties. La morphologie et la structure des ovaires varient d'ailleurs beaucoup d'un animal à l'autre : chez la femelle n° 352 un énorme kyste ovarien réduit l'ovaire à une mince lame contenant quelques follicules ; chez la femelle n° 365 on distingue dans l'ovaire plusieurs corps jaunes.

Mais, malgré ces différences structurales, la majorité de ces ovaires possèdent des particularités morphologiques communes, dont l'existence est extrêmement importante en vue du problème que nous étudions. Ces particularités consistent en la présence, au sein du parenchyme ovarien, de tubules épithéliaux et de tubules syncytiaux que nous n'avons jamais rencontrés dans les ovaires de femelles normales. Ces formations, que nous avons observées chez la plupart des femelles, sont cependant plus nombreuses chez celles qui ont reçu après la naissance de fortes doses d'hormone mâle, et particulièrement abondantes chez la femelle intersexuée n° 750. C'est chez cet animal que nous les étudierons :

Tubules épithéliaux.

Dans la région hilaire de l'ovaire les tubes du rete forment un réseau dilaté, en relation du côté externe avec les canaux efférents : de ce réseau se détachent, en direction du centre de l'ovaire, quelques ramifications qui pénètrent assez profondément dans la zone médullaire. C'est à ce réseau qu'appartiennent une série de petits tubules isolés que l'on observe sur les coupes sériées, entre des follicules en atrésie et des capillaires ; ces tubes possèdent une membrane basale très nette et ont une paroi formée par la juxtaposition en une seule assise régulière de cellules cubiques ; les noyaux sont globuleux ou allongés, leur contour est très net et ils contiennent en général un ou deux blocs de chromatine. La plus grande partie du cytoplasme n'est que légèrement teintée mais une zone fortement éosino-phile existe à l'extrémité apicale de la cellule.

À côté de ces formations qui dérivent du rete, il en existe d'autres, représentées par de minces tubules, que nous classons dans la catégorie des formations épithéliales car dans leur paroi on distingue, juxtaposées,

une série de cellules à cytoplasme vacuolaire, spumeux, à noyau arrondi ; la région cytoplasmique externe, voisine de la membrane, est légèrement éosinophile ; certains noyaux de ces éléments sont uniformément teintés et contiennent une grosse masse de chromatine, d'autres sont parcourus par un fin réseau et très peu colorés. Les cellules sont en général polygonales, leur dimension maxima atteint 10 à 13 μ ; dans certaines régions de ces tubes, les limites cellulaires ne sont plus visibles, l'aspect est alors celui d'un syncytium présentant une lumière centrale. La longueur de ces tubules peut atteindre 80 μ , leur largeur 40 à 45 μ , leur hauteur 60 à 70 μ . Certains de ces tubules s'étirent et leurs extrémités effilées s'enfoncent dans le stroma conjonctif de l'ovaire. Nous avons examiné plusieurs de ces formations en coupes sériées ; toutes ont la même structure et jamais nous n'avons rencontré à leur intérieur de débris ovocytaires ou des résidus de zone pellucide. Il semble que l'origine, à partir de la cavité ovulaire d'un follicule, doive être écartée en ce qui concerne ces tubules ; par contre, il existe dans les ovaires de ces souris intersexuées, des follicules subissant une atresie avec une transformation particulière des cellules de la thèque en grandes cellules spumeuses à cytoplasme périphérique éosinophile, à noyau ovoïde. Ces cellules s'observent souvent autour des follicules mais elles forment des travées assez nombreuses dans le stroma ovarien. Il est vraisemblable que c'est à partir de ces éléments que prennent naissance les tubules épithéliaux que nous venons de décrire.

Tubules syncytiaux.

Ils sont particulièrement nombreux et bien développés chez la femelle intersexuée n° 750 âgée de 121 jours ; quelques sections transversales de ces tubes sont représentées sur les microphotographies n° C, E, F, G, de la planche XIII. Pour faciliter notre description nous avons fait représenter sur la figure n° 41, trois sections histologiques, à des niveaux différents, d'un même tubule.

Le dessin supérieur de cette figure représente une section de l'extrémité supérieure du tubule : on aperçoit, logés dans le tissu conjonctif interfolliculaire, un groupe de noyaux plongés dans une masse cytoplasmique, l'ensemble formant un syncytium bien délimité par une membrane basale, des tissus environnants. Les noyaux sont ovoïdes et souvent de contour très irrégulier, ils contiennent un ou deux blocs de chromatine importants et un mince réseau finement coloré ; le cytoplasme dans lequel ils plongent est homogène mais présente des plages plus ou moins colorées. Une vingtaine de μ plus bas, une section transversale du même tubule présente un aspect très différent (dessin médian de la figure n° 41) : au centre de la formation syncytiale apparaît une lumière correspondant à une cavité souvent excentrique à l'intérieur de laquelle on distingue une formation cordonale éosinophile pelotonnée, sorte de bandelette repliée et aplatie sur elle-même ; sur les bords sinueux de cette formation on aperçoit un ou deux noyaux fortement colorés. Bien que l'examen histologique ne nous permette pas de déterminer avec certitude la nature

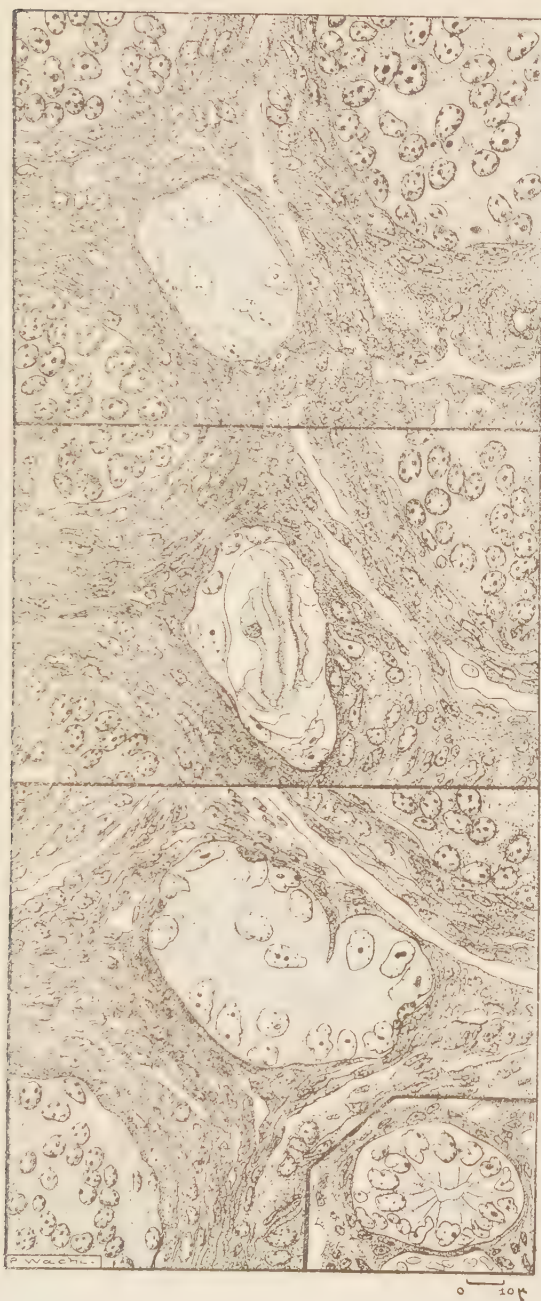


FIG. 41. — Trois sections transversales, à des niveaux différents, d'un tubule syncytial ovarien de la Souris femelle intersexuée N° 750, âgée de 121 jours, et ayant reçu des injections de propionate de testostérone au cours de sa vie post-natale (Au bas et à droite de la figure est représenté un tube du rete).

de cette structure, il est vraisemblable qu'il s'agit là d'une zone pellucide d'un ovocyte dégénéré (voir photographie G de la planche XIII). A mesure que l'on se rapproche de l'extrémité inférieure du tubule, sa lumière se rétrécit, et lorsque la zone pellucide n'est plus intéressée par la coupe, la totalité du tubule est occupée par un amas cytoplasmique homogène dans lequel plongent 15 à 20 noyaux. Le dessin inférieur de la figure n° 41 représente une section histologique effectuée à ce niveau. Les noyaux sont pour la plupart appliqués contre la membrane basale et on peut en distinguer deux types principaux : de gros noyaux peu colorés à l'exception d'un nucléole, et de petits noyaux très riches en petits blocs de chromatine fortement teintés. Des microphotographies effectuées à un niveau correspondant, dans divers tubules syncytiaux, sont présentées sur la planche XIII. Elles suffisent à montrer la ressemblance singulière de ces tubules avec les tubes séminifères stériles, réduits à leur syncytium sertolien, des testicules ectopiques ou les cordons sexuels des *free-martins*.

Le tubule garde cette morphologie sur une certaine longueur de son trajet puis son diamètre décroît régulièrement et finalement le tube s'oblitére.

Ces tubules syncytiaux sont fréquents aussi bien dans l'ovaire droit que dans le gauche ; on peut en dénombrer 4 ou 5 dans certaines sections ; leurs dimensions sont assez variables : les mensurations effectuées sur 4 d'entre eux nous ont donné les résultats suivants :

$$T_1 : 82 \times 45 \times 30 \mu$$

$$T_2 : 90 \times 65 \times 25 \mu$$

$$T_3 : 172 \times 78 \times 45 \mu$$

$$T_4 : 95 \times 70 \times 45 \mu$$

Dans la partie centrale des deux ovaires de cette femelle il existe environ une vingtaine de ces tubules ; il est d'ailleurs intéressant de noter que la femelle n° 750 chez laquelle ces tubules syncytiaux sont les plus nombreux, est la femelle qui a reçu la plus forte quantité de propionate de testostérone au cours de sa vie post-natale.

Enfin il existe, également au centre de l'ovaire, de nombreux follicules totalement dégénérés dans lesquels on ne trouve plus qu'une cavité centrale contenant des débris de zone pellucide et une bordure constituée par des fragments d'épithélium aplati ; l'examen histologique ne permet pas de dire s'il s'agit là d'un stade intermédiaire entre la dégénérescence normale et les formations syncytiales que nous avons décrites ci-dessus.

Quelle est l'origine de ces formations tubulaires syncytiales ? L'existence, dans leur partie centrale, des débris de zone pellucide nous permet d'envisager, avec une assez grande certitude, leur origine à partir d'un follicule ; il est probable que le follicule a subi une atresie précoce ; l'ovule a dégénéré en laissant pour seul témoin de son emplacement antérieur, la formation cordonale éosinophile qui représente les restes de sa zone pellucide ; les couches des cellules de la

granulosa se sont désagrégées et c'est à l'emplacement qu'elles occupaient qu'a pris naissance ce syncytium. Si cette dérivation est exacte, on doit admettre (en tenant compte de la parenté des cellules de Sertoli et des cellules folliculeuses), que ce syncytium ovarien est homologue du syncytium de Sertoli des tubes séminifères. Malgré cette homologie, ces deux formations n'en sont pas moins très différentes quant à leur origine. Il ne s'agit pas là d'une transformation directe de la prolifération de l'épithélium germinatif en cordons sexuels, mais d'une dérivation secondaire à partir d'une structure ovarienne, aboutissant cependant à une convergence de forme très singulière.

Enfin, pour terminer l'étude de ces ovaires, nous signalerons le grand développement des tubules du rete dans leur partie hilaire (photographie B, planche XIV).

Voies génitales femelles.

La différenciation des canaux de Müller, en trompes, cornes utérines et utérus, s'est effectuée normalement ; au point de vue anatomique ces voies génitales femelles ne présentent donc pas de particularités qui méritent une description. Au point de vue histologique et fonctionnel, ces voies génitales présentent les modifications que leur a imprimé l'action du propionate de testostérone injecté ; ces modifications sont semblables à celles qui sont produites par l'injection de la même substance chez les souris femelles normales. Elles ont été étudiées par de nombreux auteurs et nous les avons décrites en collaboration avec A. LACASSAGNE, en 1939, chez des souris recevant, depuis leur naissance jusqu'à l'état adulte, des injections de fortes doses de propionate de testostérone. Nous n'y reviendrons pas ici. Les photographies de l'appareil génital de ces femelles intersexuées, présentées sur les planches XV et XVI, suffisent d'ailleurs à établir la constitution anatomique normale des voies müllériennes de ces femelles. Une seule particularité retiendra notre attention : chez certaines femelles intersexuées faiblement masculinisées, la communication entre l'utérus et l'urètre est extrêmement réduite et s'oblitére dans beaucoup de cas ; il en résulte l'accumulation des sécrétions utérines dans les cavités des cornes et chez plusieurs animaux la distension des cornes utérines atteint des proportions très considérables : la photographie A de la planche XIV

représente un tel état de choses chez la femelle intersexuée n° 374.

Ce qui distingue l'appareil génital femelle de ces intersexuées, de celui des femelles normales, c'est l'absence du vagin et de l'orifice vaginal, conséquence de l'évolution vers le type mâle du sinus urogénital embryonnaire. Nous avons étudié en détail cette disposition anatomique chez le nouveau-né; elle reste fondamentalement la même chez l'adulte; nous l'avons également décrite chez les femelles intersexuées adultes n'ayant pas reçu d'injection hormonale mâle après la naissance, nous n'y reviendrons pas ici car elle est essentiellement la même.

B. — ÉTAT DE L'APPAREIL GÉNITAL MALE.

On assiste sous l'effet de l'hormone mâle introduite dans l'organisme de ces femelles, à un développement très prononcé de toutes les parties du tractus génital mâle édifié pendant la vie embryonnaire: le rete, les canaux efférents, les épидидymes, les canaux de Wolff et les glandes annexes (vésicules séminales, prostate, etc.) de ces souris femelles intersexuées acquièrent un développement comparable à celui des mêmes organes de la souris mâle normale adulte.

Si l'on interrompt les injections, on assiste à une régression de toutes les différenciations qui s'étaient effectuées précédemment sous l'influence du facteur hormonale androgène; dès lors c'est la sécrétion œstrogène ovarienne qui va modeler les divers tissus de cet appareil génital mâle et lui faire subir des transformations représentant des altérations de structure identiques à celles que l'on observe chez le mâle folliculinisé; mais une nouvelle introduction d'hormone androgène entraînera la régression des altérations produites par l'hormone œstrogène, la disparition des changements dégénératifs et une nouvelle acquisition des différenciations histologiques et fonctionnelles précédentes, c'est-à-dire une nouvelle différenciation dans le sens mâle.

Tels sont, esquissés dans leurs grandes lignes, les traits caractéristiques du tractus génital mâle des souris femelles intersexuées adultes, soumises à un traitement continu ou discontinu à l'hormone androgène; dans les lignes suivantes, nous examinerons en détail les différentes régions de ce tractus génital mâle:

Etude anatomique.

La figure n° 42 représente un dessin, à la chambre claire, du tractus génital de la souris femelle intersexuée n° 311 âgée d'un mois ; les photographies A et B de la planche XVI représentent l'appareil

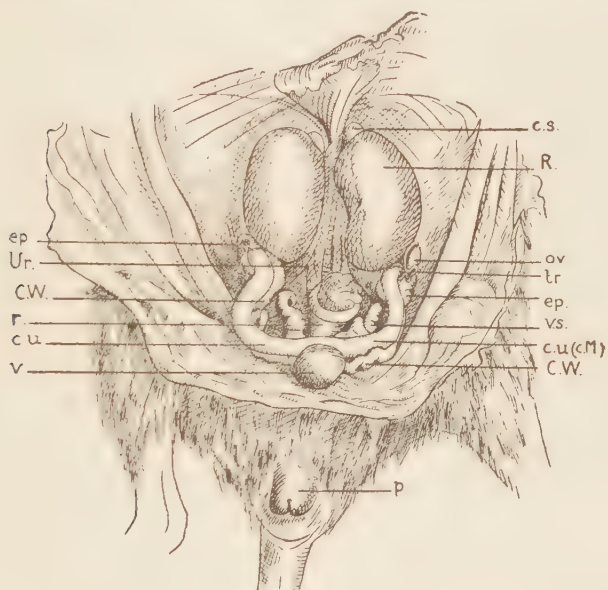


FIG. 42. — Dessin, à la chambre claire, du tractus génital de la Souris femelle intersexuée N° 311, âgée d'un mois et ayant reçu 4 mgr. de propionate de testostérone au cours de sa vie post-natale.

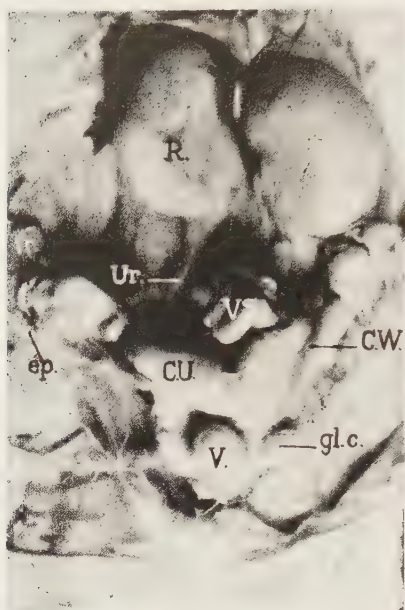
(c. s. : capsule surrénale ; C. U. : corne utérine (canal de Müller) ; C. W. : canal de Wolff ; ep. : épididyme ; OV. : ovaire ; r. : rectum ; R. : rein ; tr. : trompes ; V. : vessie ; V. S. : vésicule séminale ; Ur. : uretère).

génital de la souris femelle intersexuée n° 365, âgée de 180 jours. Enfin les photographies A, C et D de la planche XV représentent une vue ventrale et une vue dorsale de l'appareil génital de la souris femelle intersexuée n° 750, âgée de 121 jours. La photographie B de la même planche représente une photographie de l'appareil génital mâle d'une souris appartenant à la même portée que la femelle n° 750, ayant subi le même traitement hormonal, et sacrifiée également à l'âge de 121 jours. Un examen comparatif des quatre photographies de cette planche permet d'apprécier le degré de développement du tractus génital mâle de la femelle par rapport à celui du mâle. Les organes génitaux externes de ces femelles sont représentés également sur les photographies D et F des planches XV et

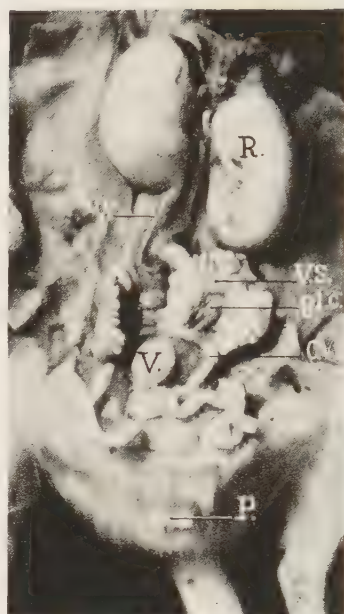
XVI. Nous devons souligner ici qu'aucune de ces photographies n'a été retouchée.

L'examen de ces diverses photographies permet d'étudier la position relative des diverses parties du tractus génital mâle et femelle. Les mêmes lettres ont été utilisées pour désigner les mêmes organes, sur la figure n° 42 et sur les photographies des planches XV, XVI et XVII. Au-dessous des ovaires (ov.), on distingue les sinuosités des trompes (tr.), et du côté latéro-externe une grosse masse blanchâtre à la surface de laquelle on voit les circonvolutions de nombreux canalicules : c'est l'épididyme (ep.) ; on aperçoit très nettement ces organes sur la photographie A de l'intersexuée n° 750 (planche XV) près des extrémités supérieures des cornes utérines. A chaque épididyme fait suite un fin canal, le canal de Wolff (C. W.) qui décrit des sinuosités en longeant la face latéro-externe de la corne utérine correspondante ; (ces canaux déférents sont nettement visibles sur le dessin de la figure n° 42 et sur la photographie A de la planche XVII). Les deux canaux déférents descendent ensuite de part et d'autre du corps de l'utérus, et disparaissent en pénétrant dans le massif musculo-conjonctif qui enveloppe à la fois l'urètre et le corps utérin. La photographie B de la planche XVI met en évidence la partie inférieure de leur trajet visible à la dissection, et le point où ils pénètrent dans les enveloppes conjonctives communes à l'urètre et à l'utérus.

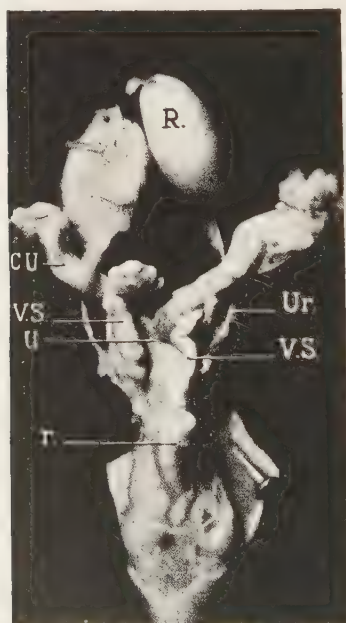
En ce qui concerne les glandes annexes — bien développées chez la plupart des animaux — une différence se présente par rapport aux mâles normaux dans la position des *glandes coagulantes* : celles-ci ne sont pas logées dans la concavité des vésicules séminales comme chez les mâles ; elles ne sont contiguës aux vésicules séminales que dans la portion basale de ces dernières ; dans plusieurs cas elles sont même très éloignées du corps de la vésicule. Cette topographie est particulièrement mise en évidence sur la photographie A de la planche XV où, de part et d'autre de la vessie, on aperçoit deux masses globuleuses qui représentent l'ensemble des tubules des glandes coagulantes. L'examen de la photographie B de la même planche montre, chez le mâle, la position totalement différente des mêmes glandes (gl. c.) dont on aperçoit les tubules longeant le bord concave des vésicules (V. S.). La raison d'une telle disposition apparaît quand on examine la topographie de cette région du tractus génital de la femelle intersexuée nouveau-née :



A



B



C

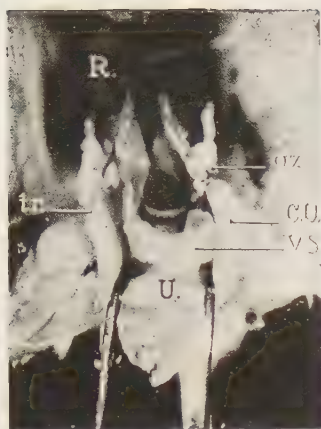


D

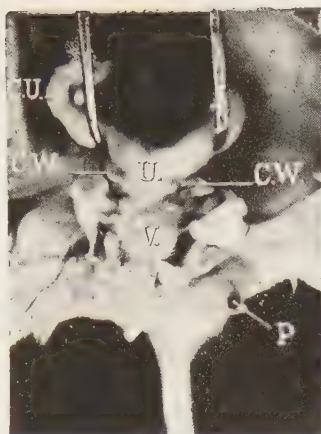
Planche XV. — Photographies de dissection de l'appareil genital de la Souris femelle intersexuée N° 750 (A, C, D) et d'une Souris mâle de la même portée (B). La Souris femelle intersexuée N° 750 est âgée de 121 jours et a reçu 42,5 milligrammes de propionate de testostérone au cours de sa vie post-natale.

Les photographies A et D représentent des vues ventrales de l'appareil genital de la femelle masculinisée, mettant en évidence les trompes (tr.), les cornes utérines (C. U.), l'utérus (U.) d'une part, les épididymes (ép.), les portions supérieures des canaux de Wolff (C. W.), les glandes coagulantes (gl. c.), les vésicules séminales (V. S.) d'autre part.

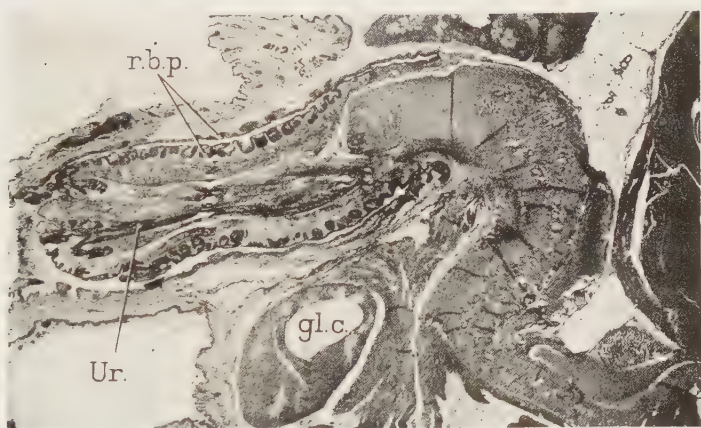
La photographie C représente une vue dorsale de l'appareil genital de la même femelle intersexuée et montre la position des vésicules séminales (V. S.) qui encadrent l'utérus (U.). La comparaison des photographies B et C permet d'apprécier le développement de ces structures chez le mâle et chez la femelle. (P. : pénis ; r. : rectum ; R. : rein ; V. : vessie). (Gr. = 1,8).



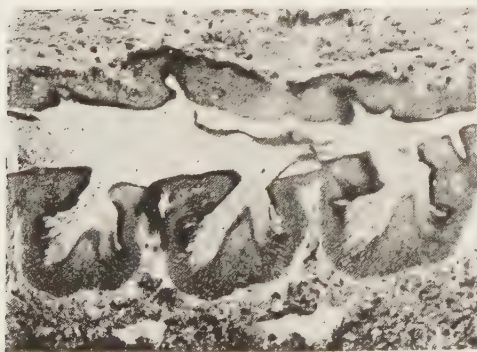
A



B



C



D



E

Planche XVI. — A et B : deux dissections de l'appareil génital de la Souris femelle intersexuée N° 365 âgée de 180 jours, et ayant reçu des injections de propionate de testostérone après la naissance (C U. : corne utérine ; C. W. : canal de Wolff ; Ov. : ovaire ; P. : pénis ; R. : rein ; tr. : trompe ; U. : corps de l'utérus ; V. : vessie).

C : section longitudinale médiane du pénis de la femelle intersexuée N° 352 âgée de 150 jours et ayant reçu des injections de propionate de testostérone pendant la vie post-natale. L'état fonctionnel de cet organe est indiqué par le clivage de la lame du repli balano-préputial (r. b. p.) et la présence d'odontoides sur la surface du gland. (Gr. = 17) (gl. C. : glande de Cowper ; Ur. : urètre).

D : vue à un fort grossissement (Gr. = 126) de trois odontoides développés dans la couche interne du repli balano-préputial de la femelle intersexuée N° 352.

E : photographie des organes génitaux externes d'une femelle intersexuée âgée de 2 mois 1/2 mettant en évidence l'absence de vagin et la présence d'un pénis (P.) dont le gland a été découvert par retrait du prépuce.

(reconstructions présentées sur les planches I et II) : on voit que le corps utérin gêne le rapprochement des glandes coagulantes et des vésicules séminales et, chez l'adulte, son développement doit s'opposer à l'accolement des deux glandes.

Sur les vues ventrales des dissections de l'appareil génital (figure 42, photographies A planches XV et XVI) on aperçoit, de chaque côté du rectum, l'extrémité des *vésicules séminales* (V. S.). Ces deux glandes ont leurs extrémités courbes, et leur face dorsale présente les mêmes lobulations que celles du mâle. En vue dorsale (photographie C, planche XV) elles apparaissent beaucoup plus nettement : la comparaison des deux photographies C et B de la planche XV relatives à la femelle intersexuée n° 750 et au mâle n° 749 de la même portée met bien en évidence la similitude de structure de ces glandes dans les deux sexes et le degré de développement important qu'elles ont atteint chez cette femelle. Les deux vésicules séminales encadrent le corps utérin (photographie C) et leurs extrémités inférieures pénètrent dans les assises conjonctives qui forment un manchon commun à l'urètre et à l'utérus. Les glandes prostatiques ventrales et latérales occupent la même position que chez le mâle, sur les parois ventrale et latéro-dorsales de l'urètre ; elles ne sont pas visibles sur ces photographies.

Une dissection minutieuse permet de suivre le trajet inférieur de l'urètre (qui a toutes les caractéristiques d'un urètre mâle) et de repérer les glandes de Cowper de part et d'autre du sinus urétral.

Les organes génitaux externes sont représentés par un pénis visible sur les photographies D de la planche XV, A de la planche XVII. Sur la photographie E de la planche XVI le gland a été mis à nu par retrait du prépuce. Au-dessous du pénis existe un renflement de la peau correspondant à la région scrotale du mâle ; l'orifice vaginal fait totalement défaut. En général la distance ano-génitale est légèrement moins développée que chez le mâle normal mais dans certains cas elle peut être aussi grande et dès lors les organes génitaux sont absolument semblables à ceux des mâles normaux, on ne peut reconnaître le sexe à l'examen externe. Nous citerons comme exemple d'une masculinisation aussi accentuée la femelle intersexuée n° 750 (planche XV) que nous considérons comme un mâle avant la date du sacrifice : c'est l'ouverture de la cavité abdominale qui nous a révélé qu'il s'agissait en réalité d'une femelle. Cet exemple met bien en lumière l'intensité du modelage

de cette région, modelage qui peut aboutir à la réalisation d'un type mâle absolument identique à celui qui est normalement édifié chez le mâle par la sécrétion interne du testicule.

Les photographies que nous avons fait figurer dans ce travail correspondent aux cas de masculinisation les plus accentués que nous avons obtenus. Mais nous avons mis en évidence, dans le premier chapitre de ce mémoire, les divers degrés d'intersexualité qui pouvaient se réaliser au cours de la vie embryonnaire et qui se traduisaient à la naissance par une masculinisation variable de l'animal ; les mêmes variations se retrouvent chez les adultes et le tableau n° XVI résume l'état d'intersexualité des diverses souris que nous avons suivies jusqu'à l'état adulte ; quelques-unes d'entre elles sont dépourvues de canaux de Wolff ou n'ont que des canaux de Wolff très étroits ; chez d'autres les vésicules séminales sont rudimentaires ainsi que les autres glandes annexes. Ces différents cas correspondent à des états d'intersexualité faibles et relèvent d'une masculinisation incomplète des embryons correspondants.

Mme DANTCHAKOFF, n'ayant pas observé d'épididymes ni de canaux de Wolff chez ses cobayes femelles intersexués devenus adultes, s'est cru autorisée à conclure que le propionate de testostérone injecté au cours de la vie post-natale n'était pas capable d'assurer le maintien et le développement de ces voies génitales mâles (*C. R. de la Soc. de Biol.* 1938 t. 128 p. 116). Il est regrettable que cet auteur n'ait pas examiné au moyen d'une laparotomie exploratrice l'état de l'appareil génital de ses animaux peu de temps après la naissance avant d'émettre une affirmation aussi paradoxale. Le développement complet du tractus génital mâle de la plupart de nos souris intersexuées adultes suffit à montrer le peu de fondement d'une telle opinion ; nous avons d'ailleurs établi, dans les deux premiers chapitres de cette deuxième partie, que les canaux de Wolff et les épididymes des souris intersexuées, persistaient chez l'adulte, en l'absence de toute injection de substance androgène.

Etude histologique.

Dans une note préliminaire (*C. R. de la Soc. de Biol.* 1938, t. 129, p. 1.033) nous avons décrit les caractéristiques essentielles du tractus génital mâle des souris intersexuées adultes. Nous n'insisterons

donc ici que sur les points particulièrement importants, et pour abrégé ces descriptions nous avons fait figurer sur les planches XIV, XVI, XVII, XVIII de nombreuses microphotographies de sections histologiques des diverses régions du tractus génital mâle de ces souris femelles intersexuées adultes.

Le rete et les canaux efférents sont bien développés chez toutes les intersexuées étudiées.

Le rete pénètre dans la région hilare de l'ovaire où ses tubules ont une lumière large (photographie B, planche XIV). Les canaux efférents, très dilatés à la sortie de l'ovaire, s'ouvrent dans le segment supérieur de l'épididyme et, au point de rencontre, on voit l'épithélium du canal efférent qui bute contre un épithélium très élevé, formé de grandes cellules présentant des aspects morphologiques très variables et des mitoses atypiques. Ce point de contact est mis en évidence sur la photographie A de la planche n° XIII.

Les épидидymes sont présents et très développés chez la plupart des femelles (voir tableau n° XIV).

Dépourvus de poils chez les animaux n'ayant reçu que de faibles quantités d'hormone mâle (ou chez les femelles dont le traitement a été suspendu) leurs segments sont au contraire garnis de poils plus ou moins bien développés chez tous les intersexués qui ont reçu une dose suffisante de propionate de testostérone (364, 365, 366, 367, 750). Ces organes ont été étudiés en coupes sériees chez plusieurs animaux (femelles n° 311, 366, 367, 750) ; cette étude nous a permis de mettre en évidence, dans ces épидидymes les différents segments qui existent chez le mâle. Le dernier segment de cet organe présente une très grande dilatation de ses tubules qui contiennent une grande quantité de sécrétion éosinophile agglomérée en larges plaques ou en blocs qui s'accumulent dans la lumière. Ce segment correspond au segment postérieur de la queue de l'épididyme du mâle qui, comme l'a montré BENOIT J. (1925), est particulièrement dilaté et « constitue véritablement un réservoir pour les spermatozoïdes ». La même différenciation s'est donc effectuée chez la femelle. L'étude cytologique de ces cellules nous a permis de mettre en évidence les diverses caractéristiques que BENOIT J. a décrit dans les cellules glandulaires homologues du mâle et le conditionnement hormonal mâle de leur fonction sécrétoire. Ces cellules de la femelle ont donc les mêmes potentialités morphologiques et fonctionnelles que les cellules homologues du mâle. Les microphotographies A et B de la planche XVII représentent une vue à un faible grossissement des épидидymes de la femelle n° 311 ; la photographie D en représente une vue à un grossissement plus considérable, permettant de se rendre compte du développement de l'épithélium des tubules et de leur morphologie. Deux segments différents de l'épididyme de la femelle n° 750 sont représentés sur la photographie A de la planche XIII ; une section histologique montre l'ensemble de l'organe, enchâssé entre les replis des trompes, chez la femelle n° 367 (photographie D, planche XIV).

Canaux déférents.

L'examen du tableau n° XVI montre que les canaux déférents sont présents chez 7 femelles intersexuées. Ils descendent parallèlement à chaque corne utérine, accolés à leur face latéro-externe (photographie A de la planche XVIII). La structure histologique de ces canaux est variable d'un animal à l'autre et est fonction de la dose d'hormone mâle injectée, du délai qui sépare la date de la dernière injection, de la date du sacrifice :

a) Chez certaines femelles le canal de Wolff a acquis une structure histologique absolument comparable à celle du canal déférent du mâle adulte normal : l'épithélium forme des villosités dans la lumière, ses cellules sont hautes, leur noyau élevé ; les poils sont présents ; des assises musculaires lisses et des couches conjonctives forment autour du canal épithélial une tunique épaisse. La photographie C de la planche XVII représente une vue à un fort grossissement du canal déférent de la femelle intersexuée n° 311 âgée d'un mois : ce canal est tout à fait comparable à celui d'un mâle du même âge. Sa lumière atteint $200\ \mu$ de diamètre, la hauteur de ses cellules épithéliales 28 à $30\ \mu$ et l'épaisseur de sa tunique musculaire une centaine de μ .

b) Dans d'autres cas, le canal déférent présente des signes d'atrophie dus à une stimulation hormonale mâle insuffisante, ou des altérations de structures représentant vraisemblablement une conséquence des effets des hormones ovariennes, car elles reproduisent les modifications que l'on observe dans le même canal chez les mâles folliculinisés. La photographie B de la planche XVIII représente une section transversale du canal déférent de la femelle intersexuée n° 367 et met en évidence l'hyperplasie du muscle lisse, la hyalinisation du tissu conjonctif environnant et l'involution légère de la couche épithéliale.

Glandes annexes.

Elles présentent dans leur structure des variations comparables à celles que nous venons d'observer dans la morphologie des canaux déférents : tantôt les glandes sont bien développées, avec un épithélium élevé et de la sécrétion dans leur lumière, tantôt leur cavité est vide, leur épithélium atrophique.

Vésicules séminales : leur état de développement est indiqué dans le tableau n° XVI. La photographie D de la planche XVIII représente une section histologique d'une vésicule séminale de la femelle n° 367 : l'épithélium est élevé, formé de cellules cylindriques à noyaux assez allongés, et dans le cytoplasme on distingue des granules de sécrétion comme il en existe chez les mâles normaux

Désignation de l'intersexué	Epididymes	Canaux déférents	Vésicules séminales	Glandes coagulantes	Prostate	Urètre	Organes génitaux externes
284	Présents bien développés.	Présents, complets bien développés.	Présentes.	Présentes.	Tous les lobes sont présents.	Type mâle.	Pénis ; repli balano-préputial non clivé
344	id.	Bien développés bilatéralement (poils présents).	Très développées remplies de sécrétion, épithélium élevé.	Présentes, remplies de sécrétion.	Tous les lobes présents et fonctionnels.	id.	Pénis : le gland est libre et recouvert d'écaillés cornées.
366	Présents, tubules larges (poils en développement dans certains lobes bien développés dans d'autres).	Présents bilatéralement mais étroits. l'épithélium est dépourvu de poils.	id. (les cellules atteignent 20 μ de hauteur).	id.	Les lobes intéressés par les coupes sont formés de tubules larges à épithélium élevé et contiennent de la sécrétion.	id.	id.
367	Bien développés (poils présents).	id.	id.	id.	id.	id.	id.
750	Bien développés bilatéralement.	Présents bilatéralement mais interrompus dans leur partie médiane.	Bien développés, épithélium bas distendu par la sécrétion.	id.	Lobes prostatiques latéraux bien développés, lobes ventraux à épithélium atrophié.	id.	id.
352		Absents.	Présentes, moyennement développées.	Non intéressées par les coupes.		id.	id.
364	Présents, épithélium pseudo-stratifié (poils présents).	Présents bilatéralement complets mais étroits.	id. (sécrétion absente ou très rare).	id.	Les différents lobes intéressés par les coupes sont bien développés mais dépourvus de sécrétion.	id.	Repli balano-préputial clivé : début de formation des écaillés.
365	Présents bien développés (poils courts ou absents).	Présents bien développés et complets bilatéralement (poils en développement).	Très développées mais épithélium peu élevé. Sécrétion absente.	id.	id.	id.	Repli balano-préputial clivé : odontoides en formation.
374	Absents.	Absents.	Peu développées.	id.	Non intéressée par les sections.	id.	Pénis. Le gland est libre.
413	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.

adultes. Les assises de la paroi épithéliale forment de nombreux replis à l'intérieur de la cavité de la glande et la divisent en lobes, comme chez le mâle. Les caractéristiques histologiques de ces cellules glandulaires de la femelle sont identiques à celles du mâle. Le canal des vésicules séminales rejoint le canal déférent pour constituer avec lui le canal éjaculateur.

Les glandes coagulantes sont également histologiquement semblables à celles du mâle. Les photographies B et D de la planche XIII et la photographie C de la planche XVIII représentent une section histologique de ces glandes, chez les femelles n° 367 et n° 750. Aucun caractère ne nous permet de distinguer histologiquement ces glandes de la femelle de celles du mâle, la morphologie des cellules épithéliales, leur caractère de coloration (plus pâle que celle de la vésicule séminale), l'aspect de leur sécrétion, sont identiques dans les deux cas.

Les glandes prostatiques proprement dites sont représentées par tous les lobes que l'on trouve normalement chez le mâle, chez tous les animaux que nous avons étudiés en coupes sériées (femelles n° 284, 311, 750) ; chez les autres femelles dont l'appareil génital n'a été examiné que sur quelques coupes il est difficile de dire si la totalité des lobes était présente. Dans ces glandes également, lorsque la stimulation androgène a été suffisamment forte on observe toutes les caractéristiques histologiques et cytologiques de l'état fonctionnel, qui se rencontrent chez le mâle ; en particulier des aires claires sont présentes à l'intérieur de la portion cytoplasmique située entre le noyau et l'extrémité apicale de la cellule épithéliale ; on observe des variations dans l'état sécrétoire des différents lobules et dans l'aspect histologique de leur épithélium : c'est ainsi que chez la femelle intersexuée n° 750, les lobes latéraux ont un épithélium élevé, des aires claires dans les cellules tandis que l'épithélium des lobes prostatiques ventraux est aplati, pseudostratifié, dépourvu d'aires claires. Il semble qu'il existe une différence de sensibilité entre ces différents lobes vis-à-vis de l'hormone mâle.

La disposition des différents lobes autour de l'urètre et leur point d'abouchement dans ce canal sont semblables à ceux du mâle ; la topographie de l'ensemble de cette région est d'ailleurs très semblable à celle du mâle et n'en diffère que par la présence, dans la partie centrale, du corps de l'utérus.

Les glandes de Cowper et les glandes préputiales ont la même

structure histologique que celle des mâles et sont aussi bien développées que chez ces derniers.

Urètre.

Chez les femelles incomplètement masculinisées la partie supérieure du sinus uro-génital a été modelée vers le type femelle ; il en résulte la formation d'une ébauche d'un vagin supérieur provenant de la fusion et du développement en direction craniale des deux cordons épithéliaux sinusaires qui reliaient les canaux de Müller à la paroi dorsale du sinus. Tel est le cas par exemple de la femelle n° 750. Cette portion du sinus s'est développée chez cette femelle en un canal présentant une large lumière bordée par un épithélium pavimenteux stratifié. C'est ce « canal vaginal » qui reçoit les canaux éjaculateurs puis va s'aboucher dans l'urètre proprement dit. La topographie ainsi réalisée est très semblable à celle que nous avons décrite dans la première partie de ce chapitre chez la femelle n° 832 et les illustrations données pour cet animal représentent également bien la configuration de cette région du canal génital de la femelle n° 750. Chez d'autres femelles fortement masculinisées, les canaux éjaculateurs débouchent directement dans l'urètre. Ce dernier a pris, chez tous les intersexués, le type mâle exclusif dans son trajet moyen et inférieur ; aucune ébauche vaginale ne s'est constituée, le cloisonnement longitudinal du sinus uro-génital n'ayant pas eu lieu. Le sinus urétral est présent, bien développé ; l'urètre décrit les mêmes courbures que chez le mâle et pénètre dans le pénis en position centrale.

Organes génitaux externes.

L'étude histologique du pénis montre, que chez toutes ces femelles, le gland est libre et peut être découvert : les deux lames du repli balano-préputial se sont séparées, libérant le gland du fourreau. La microphotographie C de la planche XVI représente une section longitudinale du pénis de la femelle intersexuée n° 352. On aperçoit le clivage du repli balano-préputial, l'urètre en position centrale, l'os pénien, les tissus spongieux et le corps caverneux. La photographie D de la même planche montre à un fort grossissement trois odontoïdes développées dans la lame interne du repli balano-préputial ; sur toute l'étendue de sa surface le gland du pénis de

cette femelle est hérissé de ces écailles cornées qui sont si caractéristiques du pénis du mâle normal.

Instinct sexuel.

Alors que l'instinct sexuel des femelles intersexuées ne recevant pas d'hormone mâle après la naissance, reste un instinct femelle, le comportement sexuel des femelles intersexuées recevant des injections de propionate de testostérone après la naissance, devient un comportement mâle typique. Nous avons décrit en 1938 comment une de ces souris intersexuées injectée seulement à l'état adulte s'était mise à copuler, alors qu'auparavant elle avait présenté des réactions typiquement femelles. Nous ajouterons simplement ici que de nombreuses observations nous ont permis de confirmer cette constatation antérieure. Nous avons pu observer, dans ses moindres détails, la réalisation de l'acte copulateur qu'effectuent ces femelles ; il s'accomplit suivant les mêmes modalités que celui du mâle et l'éjaculation des sécrétions des glandes annexes (prostate et vésicules séminales) augmente encore la similitude des processus de l'accouplement. Comme nous l'avons fait remarquer antérieurement ces expériences montrent que le type sexuel du comportement d'un animal vis-à-vis d'un autre est intimement sous la dépendance du type sexuel des hormones circulant dans son organisme : la présence d'hormones œstrogènes permet l'extériorisation des manifestations sexuelles femelles ; la présence d'hormones androgènes permet l'extériorisation d'un comportement sexuel mâle chez la femelle (1).

(1) Un des faits fondamentaux mis en évidence par cette étude anatomique et histologique de l'appareil génital des souris femelles intersexuées adultes est que, dans les cas de masculinisation totale, ce tractus est, d'une part anatomiquement complet, et qu'il présente d'autre part toutes les caractéristiques histologiques et fonctionnelles que l'on observe chez le mâle. Les spermatozoïdes n'existent pas dans ces voies génitales mâles, mais on peut dire que tout est prêt pour les recevoir : le développement du rete, en connexion avec un épididyme qui, lui-même, se continue par les canaux déférents ouverts dans l'urètre mâle, permet de conclure que, s'il existait des spermatozoïdes dans ces voies génitales, ils pourraient être évacués à l'extérieur ; nous pouvons également émettre l'opinion que ces spermatozoïdes pourraient vivre dans ces voies génitales qui, par les sécrétions de leurs éléments glandulaires, assureraient à ces cellules reproductrices des conditions d'existence comparables à celles qu'elles trouvent dans les voies génitales du mâle. D'autre part l'instinct sexuel de ces femelles intersexuées est devenu un instinct mâle, la présence du pénis permet la copulation et les glandes annexes, l'éjaculation : il est ainsi très vraisemblable que si les voies génitales mâles de ces femelles renfermaient des spermatozoïdes, ces femelles



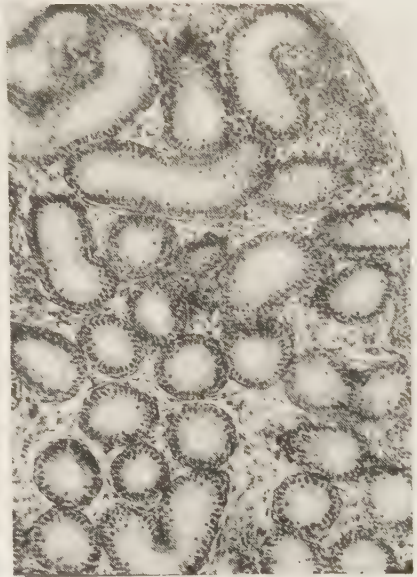
A



B



C



D

Planche XVII. — Microphotographies de sections histologiques de l'appareil génital de la Souris femelle intersexuée N° 311, âgée d'un mois, et ayant reçu des injections de propionate de testostérone après la naissance.

A et B : deux sections au niveau de l'ovaire (ov.) montrant la corne utérine (c. u.), les trompes (tr.) et l'épididyme (ép.). (Gr. = 29).

C et D : vue à un fort grossissement, (Gr. = 200), du canal déferent et de l'épididyme.

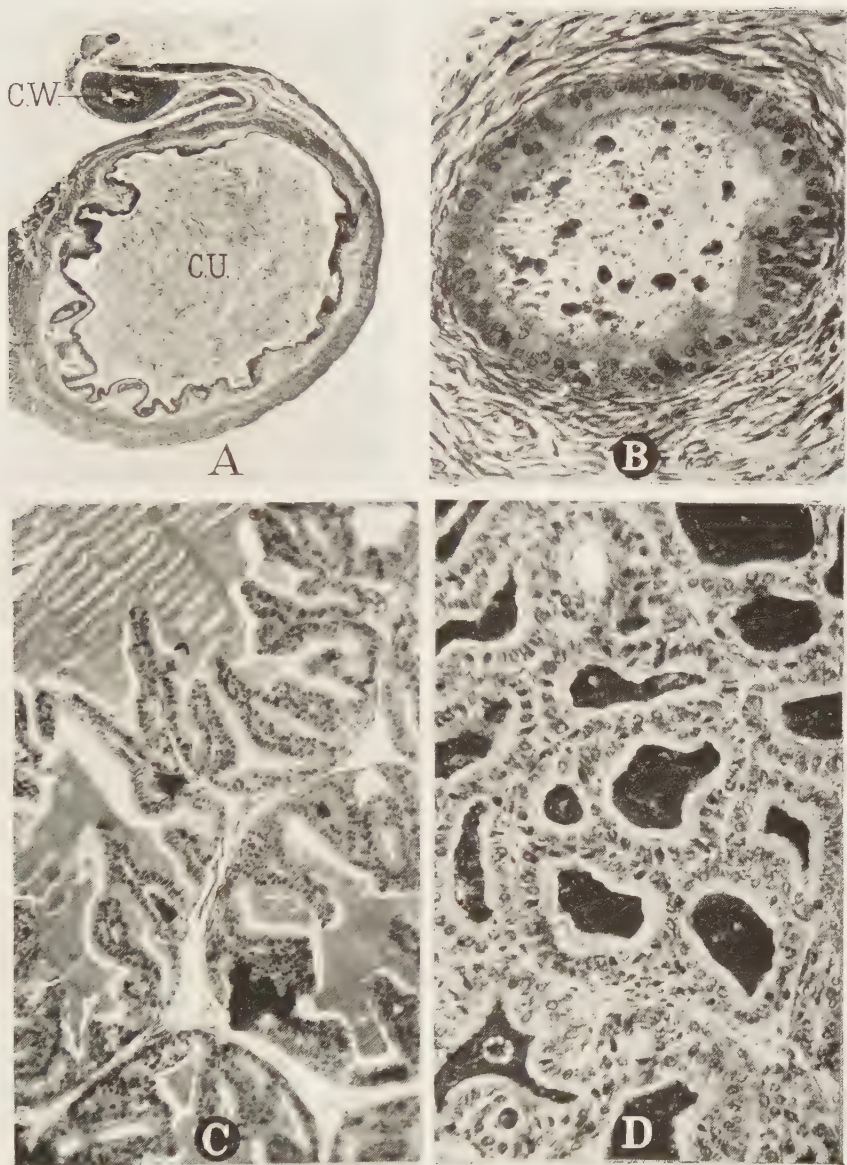


Planche XVIII. — A : section transversale de la corne utérine (C. U.) et du canal de Wolff (C. W.) de la Souris femelle intersexuée N° 365, âgée de 180 jours. (Gr. = 17).

B : section transversale du canal de Wolff de la Souris femelle intersexuée N° 367, âgée de 55 jours. L'épithélium et la couche musculaire lisse, dont la structure a été altérée par les sécrétions ovariennes, tendent à reprendre leur aspect normal sous l'effet des injections de propionate de testostérone. (Gr. = 228).

C et D : section histologique de la glande coagulante (lobe cranial de la prostate (C) et de la vésicule séminale (D) de la Souris femelle intersexuée N° 367, âgée de 55 jours et ayant reçu des injections de propionate de testostérone après la naissance. L'aspect de ces deux glandes est identique à celui des glandes homologues du mâle normal adulte. (C : Gr. = 100 et D : Gr. = 236).

Conclusions du chapitre I de la deuxième partie.

L'étude anatomique et histologique des souris femelles intersexuées adultes permet de mettre en évidence les faits suivants :

I. Lorsque les souris femelles intersexuées sont séparées, dès la naissance, de leur mère injectée (et élevées par une mère étrangère ne recevant pas d'injection d'hormone androgène), on constate que leur tractus génital mâle subit un certain développement, en dehors de tout apport extérieur d'hormone mâle : les épидидymes, les canaux de Wolff persistent, leur taille s'accroît. Un certain degré de différenciation dans le sens mâle s'effectue même dans leur épithélium et leurs tuniques enveloppantes s'épaississent. Il en est de même pour les vésicules séminales et les tubules prostatiques, qui s'allongent et acquièrent une lumière. L'urètre mâle et les organes génitaux externes se développent mais, les deux lames du repli balano-préputial ne se séparant pas, le gland du pénis reste soudé au prépuce.

Ces constatations posent la question de savoir si ce développement, constaté dans ces diverses parties du tractus génital mâle de ces femelles, s'est effectué de façon an hormonale, en dehors de toute action androgène, ou si les quelques indices de différenciations dans le sens glandulaire, observés dans certaines parties de ce tractus, ne traduisent pas la présence d'une faible quantité d'hormone mâle dans des organismes femelles. De nombreuses observations (présence de la zone X dans les capsules surrénales, etc.) plaident en faveur de cette seconde possibilité.

II. Lorsque les souris femelles intersexuées sont élevées par leur mère, et ne reçoivent pas d'injections après la naissance, un développement considérable de leur tractus génital mâle s'effectue. C'est surtout dans les premiers jours de la vie post-natale que l'on assiste à une différenciation très accentuée de ce tractus génital ;

seraient capables d'assurer la fécondation de femelles normales. Ces constatations sont d'un grand intérêt, car si les recherches ultérieures nous permettent d'inverser l'histogénèse de la gonade et de faire évoluer les ovogonies en spermatozoïdes, nous aurons ainsi un moyen de nous assurer de la valeur génique sexuelle de ces spermatozoïdes en étudiant le sexe des descendants auxquels ils donneront naissance, après fécondation d'une femelle normale par ces femelles masculinisées.

celle-ci a vraisemblablement pour cause l'action de l'hormone mâle transmise par la mère (par contact ou par l'intermédiaire du lait). A mesure que l'animal devient plus âgé, cet effet androgène diminue d'intensité, en même temps que l'action des sécrétions ovariennes commence à se faire sentir : elles impriment à ce tractus mâle des altérations de structure, des modifications morphologiques profondes, reproduisant celles que l'on observe chez les mâles adultes œstrinisés. L'instinct sexuel de ces femelles intersexuées est celui des femelles.

III. Lorsque les souris femelles intersexuées reçoivent après la naissance des injections d'hormone androgène (propionate de testostérone), les différentes parties de leur tractus génital mâle subissent un développement et des différenciations histologiques, cytologiques et fonctionnelles, semblables à ceux que l'on observe dans les parties homologues du tractus génital des mâles normaux : les poils apparaissent dans les épидидymes et les canaux déférents ; les cellules des vésicules séminales renferment de nombreux granules de sécrétion, des aires claires apparaissent dans les lobes prostatiques, en d'autres termes, toutes les glandes annexes entrent dans une phase sécrétoire.

Ces différentes potentialités, morphologiques et fonctionnelles, existaient, à l'état latent, dans ces cellules de la femelle ; l'hormone mâle permet leur extériorisation.

Ces expériences établissent donc que les diverses parties du tractus génital mâle de l'organisme femelle, possèdent les mêmes capacités d'évolution et de différenciation que les parties homologues de l'organisme mâle ; ainsi est établie, expérimentalement, la notion de la neutralité et de l'équi-potentialité du soma, en ce qui concerne ces parties du tractus génital de la souris.

L'instinct sexuel de ces femelles intersexuées soumises à un traitement hormonal androgène dans leur vie post-natale est un instinct de mâle ; ces femelles se livrent à l'acte copulateur et l'accomplissent de la même façon que le mâle.



CHAPITRE II

Etude de l'évolution, après la naissance, du tractus génital d'une souris mâle provenant d'une mère ayant reçu des injections d'hormone œstrogène pendant la gestation.

Malgré tous nos efforts pour obtenir des souris mâles intersexuées adultes nous n'avons pu réussir à obtenir la survie de ces animaux après la naissance ; d'une façon générale d'ailleurs, la parturition ne s'effectue pas lorsque la souris en gestation a reçu des doses de dipropionate d'œstradiol supérieures à 2 mgr. 5. Nous avons alors prélevé les fœtus dans l'utérus aux approches du terme et nous avons essayé de les élever, en les plaçant quelque temps à l'étuve, puis en les donnant à une autre mère venant de mettre bas. Nous n'avons jusqu'ici obtenu aucun succès dans ces tentatives : les animaux que l'on prélève dans l'utérus sont toujours en mauvais état général, ils ne respirent que difficilement et ne réagissent que très faiblement à divers stimuli externes (piqûre, chaleur, etc.) ; peu de temps après avoir été ainsi extraits de la corne utérine ils deviennent immobiles puis meurent. L'origine de cet état de choses réside vraisemblablement dans les lésions du système nerveux central que produisent les injections de substance œstrogène.

Nous avons jusqu'ici obtenu la survie d'un seul mâle féminisé ; il ne présente d'ailleurs qu'un état d'intersexualité faible : une souris non sélectionnée avait reçu 2,5 mgr. de dipropionate d'œstradiol six jours avant la parturition ; elle met bas une portée de 5 petits ; 2 d'entre eux élevés par leur mère ont survécu et ont été sacrifiés à l'âge de 22 jours ; ce sont un mâle (n° 576) et une femelle (n° 577). A l'autopsie, l'appareil génital du mâle paraissait sensiblement normal ; les testicules étaient à demi-descendus, les épидидymes décrivaient, au-dessous de la face inférieure du testicule, des

sinuosités largement séparées ; les canaux déférents étaient présents. Les trompes et les cornes utérines faisaient défaut ; par contre, sur la face dorsale de l'urètre, faisait saillie un renflement blanchâtre ressemblant à une ébauche vaginale. Les organes génitaux externes étaient de type mâle.

L'appareil génital de la femelle était normal, mise à part une forte dilatation des cornes utérines et du vagin largement ouvert.

L'étude anatomique ne décelait donc chez le mâle qu'un très faible état d'intersexualité.

L'étude histologique va nous permettre de préciser la structure de cet appareil génital et les dispositions intersexuelles réalisées. Le tractus génital de ce mâle n° 576 a été examiné sur coupes sériées à 10 μ .

Mis à part un état accentué de fibrose, un hyperdéveloppement des assises musculaires lisses et des couches conjonctives enveloppant les voies génitales et les glandes annexes, la partie supérieure du tractus génital ne présente pas de particularité. Par contre la partie médiane de ce tractus renferme des structures qui font défaut chez les mâles normaux. Nous les décrirons ici en détail ; les six microphotographies (A à F) de la planche XIX représentent des sections histologiques, à des niveaux différents, de cette région de l'appareil génital ; elles sont disposées dans l'ordre des coupes : de A à F on se déplace dans une direction cranio-caudale.

C'est entre les deux canaux déférents (au niveau de l'ampoule) qu'apparaît, dans les coupes transversales, un amas de cellules épithéliales de type épidermique ; un peu plus bas, cet amas se creuse d'une lumière (photographie A, pl. XIX) et devient un tube dans lequel s'accumulent en quantité considérable des strates cornées (photographies B et C). Environ 150 μ au-dessous du sommet de ce tube épithélial, apparaît dans sa paroi latérale gauche, un lambeau d'épithélium cylindrique qui constitue une partie de l'assise externe du tube ; ce lambeau est progressivement rejeté vers la partie interne ; il en apparaît ensuite d'autres plus bas, sur les faces ventrale et latérales du tube dont la plus grande partie de la paroi reste toutefois constituée par un épithélium pavimenteux de type épidermique desquamant d'abondantes strates kératinisées. La section transversale de cette formation reste, pendant un certain temps, approximativement circulaire puis sa paroi latérale gauche émet un renflement, diverticule qui constitue un tube rudimentaire accolé au premier : la paroi de ce second tube est presque totalement constituée par une seule assise de hautes cellules cylindriques régulièrement disposées côte à côte ; les noyaux, ovoïdes, sont tous disposés à la même hauteur dans la partie basale de la cellule (les microphotographies G et F situées au bas de la planche XIX représentent une vue de cette assise épithé-

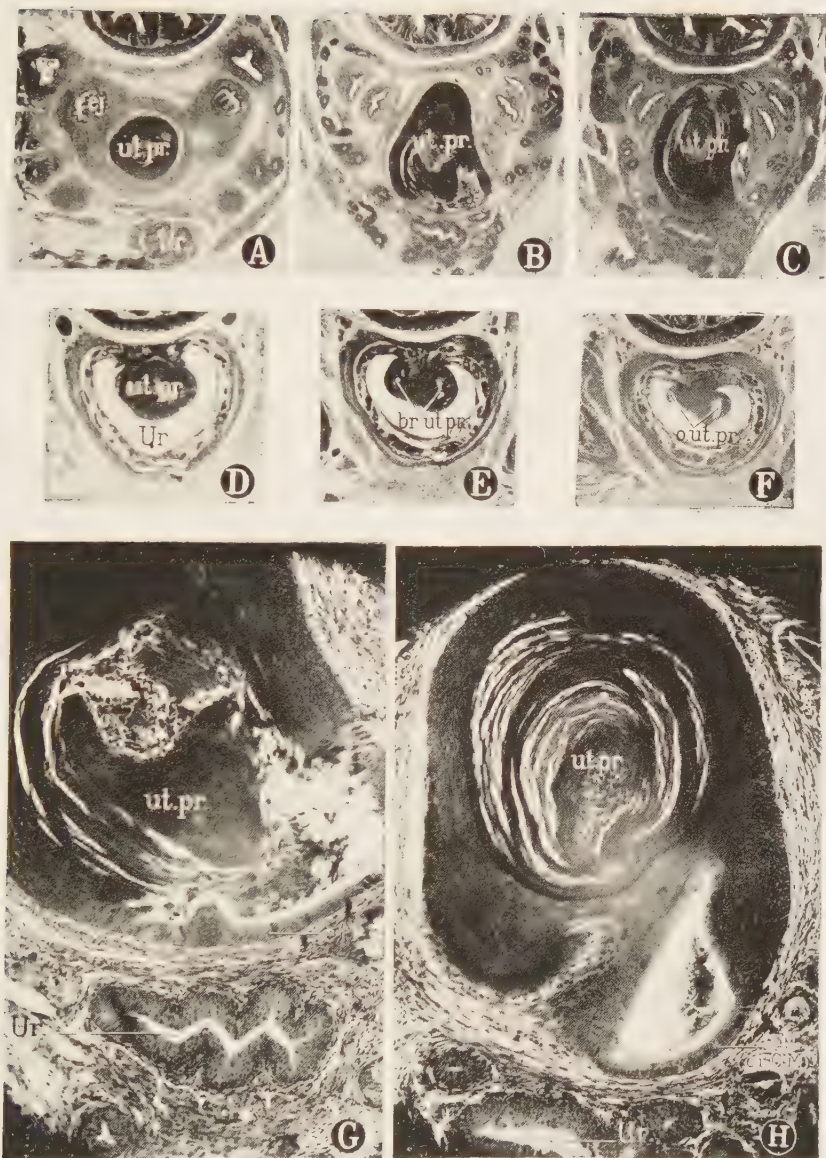


Planche XIX. — Microphotographies de sections histologiques de la partie inférieure du tractus génital d'une Souris mâle féminisée âgée de 22 jours (mâle N° 576). Les photographies A à F montrent l'utricule prostatique (ut. pr.) situé entre les extrémités inférieures des canaux éjaculateurs (c. éj.), sa bifurcation puis l'ouverture de ses deux branches (br. ut. pr.) dans l'urètre (Ur.). (Gr. = 20). Les photographies G et H mettent en évidence la présence des parois épithéliales (e. M.) des extrémités inférieures des canaux de Müller (e. i. C. M.) sur les bords de l'utricule prostatique. (Gr. = 82).

liale, à un fort grossissement). Il est facile de se rendre compte que cet épithélium a toutes les caractéristiques morphologiques de l'épithélium müllérien ; ses bords latéraux sont soulevés par les assises en prolifération de l'épithélium malpighien ; par places, on aperçoit même des îlots d'épithélium épidermique refoulant vers la lumière l'assise cylindrique, dans sa partie médiane (photographie G).

Après la réunion du tubule secondaire au tubule principal, l'épithélium à cellules cylindriques s'étale largement sur la face ventrale de ce dernier canal (photographie B) ; à ce niveau il apparaît alors un nouveau tubule secondaire en un point diamétralement opposé au premier, c'est-à-dire sur le bord dorsal du tube principal : ce nouveau tube a d'abord une section elliptique et une paroi formée d'un épithélium à cellules cylindriques ; après un trajet assez court il va s'aboucher (photographie C) sur la paroi dorsale du tube principal. Ce dernier a alors une section ovale puis son contour devient à peu près cylindrique et on n'observe alors plus, dans sa paroi, que de l'épithélium malpighien épais et desquamant abondamment ; le diamètre du tube se rétrécit progressivement à mesure que l'on descend ; au-dessous du point où les canaux éjaculateurs et les glandes prostatiques ont débouché dans l'urètre, le canal épithélial pénètre dans la saillie dorsale du canal urétral (photographie D) puis se bifurque (photographie E) et, après un court trajet vertical, chacune des deux branches bifurquées va s'ouvrir dans l'urètre sur les côtés du *colliculus seminalis* (photographie F). La hauteur verticale totale du tubule, mesurée en dénombrant les coupes séries transversales, atteint 1,36 mm. Cette étude histologique nous permet d'établir la nature de ce cordon cylindrique qui s'abouche sur la face dorsale de l'urètre : il s'agit là de l'utricule prostatique, fortement développé et hypertrophié sous l'action de l'hormone œstrogène agissant chez l'embryon, et vraisemblablement aussi sous l'action de l'hormone œstrogène transmise par la mère après la naissance ; l'épithélium épidermique desquamant abondamment trahit cette influence œstrogène et il représente d'autre part l'épithélium du sinus urogénital qui a subi une métaplasie et une stratification prononcées. Les deux tubules secondaires fixés sur les bords de l'utricule dans sa partie supérieure, et dont l'épithélium est formé de cellules cylindriques représentent les extrémités inférieures des canaux de Müller. Bien que ceux-ci aient regressé sur la plus grande partie de leur longueur, il en persiste cependant un segment important de leur trajet inférieur. Il est même probable que la croissance de l'épithélium épidermique a provoqué (après soulèvement et rejet dans la lumière du tube) la destruction d'une partie importante de l'épithélium müllérien.

L'urètre conserve dans son trajet moyen et inférieur le type mâle et les organes génitaux externes sont également exclusivement du type masculin.

Conclusions.

L'étude anatomique et histologique d'une souris mâle faiblement féminisée, âgée de 22 jours, nous a permis de mettre en évidence chez cet animal un hyperdéveloppement du corps et des branches de l'utricule prostatique ; cet organe a la forme d'un tube cylindrique bifurqué à sa base ; sa paroi est constituée par un épithélium malpighien dont les assises superficielles sont kératinisées et desquament abondamment dans la lumière. Les extrémités inférieures des canaux de Müller existent également, sous forme de deux tubules (dont l'épithélium est formé de hautes cellules cylindriques) qui s'abouchent dans la région supérieure de l'utricule prostatique.



TROISIÈME PARTIE

Interprétation et discussion des résultats expérimentaux.

Les divers chapitres de la première et de la deuxième partie de ce travail ont été consacrés à l'exposé des résultats expérimentaux de nos recherches.

L'examen comparé des transformations produites par l'action des différents agents hormonaux utilisés fera le sujet de cette troisième partie de cette publication. En particulier, l'étude comparative des processus de l'histogénèse dirigée dans le sens mâle et de l'histogénèse dirigée dans le sens femelle, nous permettra de saisir l'origine et la signification des déviations expérimentalement provoquées. Et, à leur tour, les résultats de cette analyse nous apporteront des indications précises sur les facteurs et les processus qui concourent à la réalisation de la différenciation sexuelle embryonnaire normale.

Cette discussion des résultats expérimentaux nous conduira à présenter des interprétations, des vues théoriques synthétiques, à formuler des hypothèses. Nous les exposerons en faisant à leur sujet les réserves qui incombent à l'élaboration de toute tentative explicative.



CHAPITRE I

Les hormones génitales et la différenciation sexuelle des glandes génitales des Mammifères.

Consécutivement à l'injection d'hormones androgènes et œstrogènes à la souris en gestation, nous n'avons pas jusqu'ici constaté de déviations profondes de l'histogénèse sexuelle des glandes génitales des embryons ; quelques modifications légères de leur structure, de leur rythme de croissance ont cependant été observées.

Nous examinerons successivement, dans ce chapitre, la signification de ces deux constatations, les indications qu'elles nous apportent en ce qui concerne le problème des relations entre les hormones génitales de l'adulte et les facteurs de la différenciation sexuelle embryonnaire des glandes génitales.

I. L'action morphogène des hormones génitales injectées à la souris en gestation, a eu un retentissement profond sur l'évolution du tractus génital des embryons : les voies efférentes des gonades, les gonoductes, les voies uro-génitales et les organes génitaux externes, ont subi leur effet stimulant et ont été profondément modelés et transformés. Au contraire les glandes génitales des embryons n'ont été que très légèrement affectées par ce traitement hormonal : L'ovaire des souris masculinisées est resté fondamentalement un ovaire, et le testicule des mâles féminisés a conservé une structure testiculaire sensiblement normale. Cette absence de modification profonde de la structure de ces glandes est surprenante si l'on tient compte du fait que l'on obtient, avec la plus grande facilité, l'inversion du type morphologique de l'ovaire ou du testicule dans les autres classes de Vertébrés (1).

(1) Dans ces classes, les possibilités d'intervention à des stades précoces du développement sont beaucoup plus grandes que chez les Mammifères : c'est sans la moindre difficulté qu'il est possible d'injecter dans l'albume.

Mais pour pouvoir évaluer la signification de l'absence d'effet que nous constatons dans nos expériences, un examen des conditions d'expérimentation s'impose :

L'embryon de souris, protégé par ses enveloppes foétales et la paroi utérine, est d'une approche délicate, très difficile aux premiers stades de la gestation ; il ne nous a pas été possible d'introduire les substances hormonales directement dans cet embryon *in utero* à une époque de la vie embryonnaire où les glandes génitales n'ont pas encore effectué leur histogénèse sexuelle (1). Nous avons donc dû nous résoudre à faire parvenir d'une manière indirecte l'hormone à l'embryon, par l'intermédiaire de la circulation maternelle. Or, en vue du but que nous cherchions à atteindre, cette technique est peut-être inadéquate et, tout au moins, prête à de nombreuses critiques : deux facteurs principaux peuvent en effet être incriminés pour rendre compte de l'absence d'effets observée :

a) *Une action hormonale trop faible :*

Nous injectons une quantité élevée d'hormone à la mère mais nous n'avons actuellement aucune donnée précise sur la fraction de la quantité injectée, qui parvient aux embryons ; la concentration de l'hormone dans la circulation embryonnaire nous étant inconnue, on peut théoriquement admettre qu'elle a été trop faible, insuffisante pour troubler la différenciation des gonades. Les doses qui ont pu être injectées précocement ont été de 2,5 mgr. au 7^e et au 11^e jour, de 5 mgr. au 8^e et au 10^e jour, ou de 12,5 mgr. au 9^o jour ; ces quantités sont peut-être insuffisantes, mais nous sommes limités dans ces injections par deux facteurs : la toxicité

de l'œuf de poule une quantité importante d'hormone génitale aux tout premiers stades de l'incubation ; il en est de même pour les Reptiles. Quant aux Batraciens, la différenciation sexuelle des gonades se fait à une époque où l'on peut non seulement injecter directement les hormones dans le corps des larves mais exécuter diverses opérations telles que des greffes, des parabioses, chez ces animaux sexuellement indifférenciés. Il en est tout autrement chez les Mammifères Euthériens qui nous ont servi de matériel d'expérience.

(1) Chez la souris la première indication de la formation de la gonade apparaît chez les embryons âgés de 9 jours ; sa différenciation sexuelle en testicule se réalise entre le 11^e jour et demi et le 12^e jour ; la différenciation de l'ovaire s'effectue au 12^e jour ; l'injection *in utero* devait donc être faite *au plus tard* au 11^e jour ; à ce stade tous les essais d'intervention directe que nous avons tentés n'ont pu être correctement réalisés étant donné la taille extrêmement faible de l'embryon en développement, l'opacité et l'épaisseur des membranes protectrices enveloppantes (paroi utérine en particulier).

de l'hormone d'une part, les dangers de perturbation des mécanismes endocriniens de la gestation de l'autre.

b) Une action hormonale trop tardive.

Bien que les injections précoces déterminent le plus souvent la mort des fœtus et l'arrêt de la gestation, nous avons cependant obtenu la survie des embryons après des injections de 2,5 à 5 mgr. effectuées au 7^e ou au 8^e jour de la gestation, c'est-à-dire bien avant l'époque de la différenciation sexuelle des glandes génitales. Mais nous ne connaissons pas le délai qui s'écoule entre le moment où s'effectue l'injection, et le moment où l'hormone pénètre dans le fœtus. Il paraît vraisemblable que l'hormone génitale injectée au 7^e ou au 8^e jour est véhiculée par le sang de la mère, puis traverse le placenta et agit sur les fœtus avant la fin du 11^e jour, mais nous ne pouvons en apporter la preuve (1). Nous ne connaissons pas en effet les facteurs qui règlent la traversée placentaire des hormones génitales et il se peut que cette traversée ne puisse pas s'effectuer à ces stades précoces, ou tout au moins ne s'effectue qu'en des proportions insignifiantes. Nous n'avons pas eu à notre disposition assez de fœtus provenant de mères injectées précocement, pour effectuer, dans des conditions convenables, la recherche des hormones dans la circulation embryonnaire au 11^e ou au 12^e jour de la vie intra-utérine ; d'autre part ces dosages biologiques, effectués sur des quantités si minimes, ne pourraient nous donner que des approximations grossières sur lateneur en hormone de ce matériel. L'éventualité doit donc être, jusqu'à nouvel ordre, considérée, que l'hormone injectée ne parvienne pas à la glande génitale à une période assez précoce.

En résumé une action trop tardive, ou une intervention à une concentration insuffisante, des hormones génitales injectées, peuvent être a priori rendues responsables de l'absence d'inversion de l'histogé-

(1) De nombreux arguments sont cependant en faveur d'une telle possibilité : le fait, en particulier, que de telles injections provoquent la mort des fœtus mais que les placentas continuent à vivre, fixés à la paroi utérine semble indiquer que c'est l'action toxique de l'hormone, introduite à ce stade précoce dans l'organisme embryonnaire, qui est la cause de la mort ; d'autre part dans le cas des injections plus tardives nous savons que l'hormone agit sur le fœtus très peu de temps après l'injection à la mère.

nèse des glandes génitales des embryons, jusqu'ici constatée. Il n'est d'ailleurs pas encore établi que les hormones génitales de l'adulte soient capables de réaliser cette inversion du type sexuel de la gonade des embryons de Mammifères : l'éventualité d'une telle transformation paraît cependant probable étant donné les résultats positifs obtenus dans les autres classes de Vertébrés et les anomalies spontanées observées dans les glandes génitales de nombreuses espèces de Mammifères. Seule la mise en œuvre de conditions expérimentales plus favorables nous permettra de décider entre ces possibilités et de vérifier les hypothèses avancées.

II. Si l'histogénèse des glandes génitales des embryons n'a pas été profondément modifiée ou inversée, nous avons cependant relevé, au cours de l'étude histologique des gonades des nouveau-nés, quelques altérations de structure qui méritent d'être examinées ici :

a) Chez les femelles nées de mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone nous avons décrit :

α) une hypertrophie du rete qui pénètre plus profondément dans la zone médullaire de l'ovaire, s'étale dans sa partie centrale ;

β) un découpage accentué du cortex, et même dans certains ovaires une désorganisation de la couche corticale par des faisceaux de cellules mésenchymateuses qui vont s'étaler au-dessous de l'épithélium en travées parallèles et épaisses.

Ces deux modifications sont très importantes car ce sont précisément des transformations semblables qui révèlent la réalisation des premières étapes de l'inversion de l'histogénèse des gonades des *free-martins* : dans les ovaires de ces bovidés, sous l'influence des substances provenant du jumeau mâle, le rete subit une hypertrophie et s'étend en position centrale dans la gonade, et le cortex subit une désorganisation plus ou moins accentuée (quand la deuxième prolifération de l'épithélium a eu lieu).

b) Chez quelques mâles provenant de mères ayant reçu des injections de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation, nous avons décrit un épaississement épithélioïde sur une étendue limitée de la face latéro-interne du testicule. Il se peut que de tels cas représentent simplement une persistance anormale de la prolifération transitoire de l'épithélium germinatif testiculaire qui s'effec-

tue au 12^e jour de la vie embryonnaire (1). Nous n'avons jamais observé une telle persistance chez les témoins que nous avons examinés, et, ici aussi, l'éventualité doit être considérée que la prolifération observée représente un effet de l'hormone œstrogène injectée.

Ainsi il se pourrait que ces deux groupes de modifications, dont la nature et l'origine restent obscures et l'interprétation délicate, n'en représentent pas moins les premiers effets de l'action hormonale, androgène ou œstrogène, sur l'histogénèse de la glande génitale.

Si tel est le cas — même si, ultérieurement, nous obtenons des effets plus profonds — ces observations ne nous autorisent nullement à identifier (comme n'ont pas hésité à le faire WOLFF E. et GINGLINGER A. (1935), WOLFF E. (1937), DANTCHAKOFF V. (1936-1939) chez les Oiseaux) les hormones génitales de l'adulte, aux substances embryonnaires représentant les véritables agents de la différenciation sexuelle normale des glandes génitales des embryons. Il faut en effet tenir compte de la possibilité, pour les hormones injectées, d'interférer avec les mécanismes aboutissant à la libération des substances assurant l'histogénèse normale des gonades embryonnaires (2).

(1) BRAMBELL F. W. R. a montré (1927) qu'après formation de la tunique albuginée dans le testicule en développement de l'embryon de 12 jours, l'épithélium germinatif ne restait pas inactif mais continuait à proliférer quelques couches cellulaires qui s'étalent à l'extérieur de la tunica albuginea. Plus tard ce même auteur a homologué cette assise épithéliale surajoutée à un début de cortex ovarien, rapprochant ainsi cette structure transitoire du testicule embryonnaire de souris, des ovotestis trouvés chez des porcs hermaphrodites : « It is interesting that a stage resembling this condition actually occurs normally in the male mouse embryo but is transient. Immediately after the testes have differentiated, the germinal epithelium proliferates and form a thin zone outside the primitive tunica albuginea, which is homologue with the cortical proliferation of the ovary. This incipient cortex soon ceases to develop and disappears without ever differentiating at all. The condition though transient is comparable to the hypothetical stage required to explain hermaphroditism in the pig » (BRAMBELL, 1929).

(2) Les nombreuses recherches de WITSCHI E., BURNS R. K., etc. ont particulièrement mis en évidence le jeu de ces substances inductrices embryonnaires, chez les Batraciens larvaires, et défini l'antagonisme qui se manifeste dans la mise en œuvre de ces facteurs responsables de l'édification de l'ébauche corticale ovarienne ou de l'ébauche médullaire testiculaire de la gonade. Les plus récentes recherches de WITSCHI E. (1936-1939) indiquent que chez les Batraciens ces substances inductrices des gonades de l'embryon sont distinctes des hormones génitales de l'adulte.

Dans l'action des hormones génitales, comme dans l'action d'un agent externe quelconque, sur les gonades des embryons, il faut tenir compte de ces possibilités indirectes d'action. En étendant aux Mammifères les résultats

De nombreuses possibilités théoriques existent pour rendre compte des diverses possibilités d'action des hormones génitales de l'adulte sur les gonades embryonnaires. Mais rien ne nous permet actuellement d'affirmer que ces hormones génitales ont une action propre, qu'elles possèdent des propriétés inductrices gonadoformatrices, identiques à, ou voisines de, celles qui paraissent être l'apanage des agents spécifiques de la différenciation sexuelle normale des glandes génitales (1).

En faveur de l'existence de ce mécanisme indirect d'action des agents externes sur la gonade, il est également intéressant de rappeler ici que des influences diverses ont provoqué l'apparition, dans l'ovaire de certains Rongeurs, de transformations qui ont souvent fait penser que les premières étapes de l'inversion sexuelle de la glande étaient réalisées. Sous l'action d'injections prolongées de folliculine, NELSON W. O. (1939) a vu s'hypertrophier la zone médullaire de l'ovaire du cobaye et se développer des tubules d'apparence testiculaire. Après l'injection de fortes doses de propionate de testostérone au Rat, SELYE H. a décrit (1940) l'apparition de nombreux tubules épithéliaux dans l'ovaire qui prenait ainsi un aspect d'oyotestis. Récemment enfin, nous avons rapporté le résultat d'expériences dans lesquelles nous avons soumis un certain nombre de rats à un traitement intensif et prolongé à l'oestrone, depuis la naissance jusqu'à un état adulte avancé. Nous avons observé, dans ces conditions, l'apparition, dans l'ovaire de toutes les femelles traitées, de nombreux tubules syncytiaux rappelant sin-

obtenus par WITSCHI chez les Batraciens, on est conduit à envisager diverses éventualités : le facteur externe (ici l'hormone génitale) peut agir en inhibant dans l'ébauche testiculaire l'inducteur médullaire et en permettant ainsi à l'inducteur cortical de manifester son action ; inversement dans l'ovaire il peut inhiber l'entrée en jeu de l'inducteur cortical et favoriser ainsi, en détruisant l'équilibre préétabli, la mise en œuvre de l'inducteur médullaire. En outre, une action stimulatrice des processus concourant à la libération de l'un ou l'autre des deux inducteurs reste à envisager : l'équilibre imposé par le jeu des gènes sexuels serait ainsi modifié, la dominance quantitative de l'une des substances inductrices sur l'autre serait inversée.

(1) Au contraire le mécanisme indirect envisagé ci-dessus permet d'interpréter aisément la légèreté des effets observés dans nos expériences mettant en œuvre les doses d'hormones que nous avons indiquées plus haut : il se peut en effet que, chez les Mammifères, la force particulièrement grande de l'inducteur homologue, qui agit dans un sexe donné, s'oppose à la destruction, par l'effet de telles quantités d'hormones génitales, de la suprématie établie ou à l'inversion des conditions inductrices locales présidant à l'organisation de la gonade. Si cette supposition est exacte, ce ne sera que sous l'influence d'actions hormonales très intenses que le rapport des forces des inducteurs en présence sera troublé, modifié ou inversé, et qu'il en résultera une déviation profonde de l'histogenèse sexuelle des glandes génitales.

gulièrement des tubules séminifères stériles ; dans certains cas même, certains de ces tubules syncytiaux entrent en connexion avec des tubes épithéliaux représentant vraisemblablement des ramifications du réseau du rete et ainsi prennent naissance des relations analogues aux connexions uro-génitales qui se réalisent chez le mâle. Bien que la nature et l'origine de tels tubules n'aient pu être établies avec certitude (et que leur homologie reste incertaine), leur ressemblance avec les tubules séminifères stériles n'en demeure pas moins très frappante (RAYNAUD A. 1941).

Il n'est pas impossible qu'à la suite de la saturation prolongée de l'organisme de ces femelles par l'hormone œstrogène injectée, des conditions hormonales générales ou locales, particulières, aient pris naissance qui, à leur tour, aient déterminé l'établissement de conditions locales spéciales dans les ovaires : ainsi s'est peut-être produite une réactivation de certains inducteurs qui, entrant à nouveau en jeu, ont provoqué la genèse de ces formations pouvant correspondre à une inversion partielle de l'histogénèse normale de la glande (1). Mais, dans ces divers cas, nous pensons que l'action des hormones génitales injectées n'est qu'indirecte, qu'elle n'est pas spécifique et qu'elle ne traduit pas la manifestation de propriétés intrinsèques des hormones.

D'ailleurs des facteurs autres que les hormones génitales ont provoqué dans les ovaires des Rongeurs des transformations rappelant une inversion de l'organogénèse de la glande. À la suite de l'irradiation des ovaires de souris aux rayons X, BRAMBELL F. W. R., PARKES A. S. et FIELDING U. ont vu l'épithélium germinatif proliférer des cordons épithéliaux qu'ils ont rapprochés des cordons spermatiques décrits par HAMMOND dans l'ovaire de certains lapins, et des cordons sexuels des *Free-martin*. Ici aussi une action indirecte par l'intermédiaire d'inducteurs réactivés est sans doute à l'origine de ces modifications.

Enfin des recherches récentes indiquent que l'inversion de la mor-

(1) La réactivation des inducteurs est un phénomène souvent observé chez les Batraciens, à l'état spontané ou à la suite d'interventions expérimentales (évolution provoquée de l'organe de Bidder du Crapaud mâle après ablation testiculaire, apparition d'ovocytes dans certaines greffes testiculaires chez les Amphibiens). WIRSCHI écrit à ce sujet « However when in grafts the testicular organisation becomes weakened by extensive degeneration or by mechanical isolation it appears that some of sertoli cells can resume their faculty of inducing egg differentiation » (WIRSCHI E., 1939).

phologie sexuelle qui se manifeste dans l'ovaire des Bovidés free-martins ne serait nullement un effet de l'action des *hormones génitales* du partenaire mâle : « On the basis of the very extensive experimental and comparative studies one must therefore conclude that also in cattle twins the blood borne agent which travels from the female is not the male sex hormone but medullarin the specific inductive substance of the differentiating testis ». (WITSCHI E. 1939).

Ainsi apparaît toute la complexité du problème des possibilités d'interférence entre les hormones génitales de l'adulte et les inducteurs de la différenciation sexuelle normale des glandes génitales des embryons. De toutes façons nous n'avons, dans la plupart des cas, pu présenter ici que des vues théoriques qui devront être soumises au contrôle expérimental et c'est à l'expérience seule qu'il appartiendra de décider, entre les diverses possibilités présentées, quelle est celle qui est conforme à la réalité.

En aucun cas, les conceptions que nous avons envisagées ne doivent être considérées comme définitives ; ce sont celles qui rendent actuellement le mieux compte des faits observés, qui élargissent et étendent aux Mammifères les conceptions énoncées par WITSCHI à la suite de ses travaux chez les Amphibiens.

Conclusions.

1^o Dans les expériences jusqu'ici réalisées, les hormones génitales de l'adulte, ou les substances hormonales synthétiques, n'ont pas provoqué de déviation profonde de l'histogénèse de la glande génitale des embryons de souris. Cette absence d'inversion tient peut-être à des conditions expérimentales défectueuses (action trop tardive ou d'intensité trop faible).

2^o Quelques altérations légères de la structure des glandes génitales ont cependant été observées ; leur origine et leur signification restent incertaines, mais il est possible qu'elles représentent cependant les premières étapes d'une transformation intersexuelle de ces glandes : ces modifications correspondent en effet aux premiers stades de masculinisation que l'on observe dans l'ovaire des free-martin bovins faiblement transformés : hypertrophie du rete, son

extension en position axiale dans la glande, apparition des premiers indices de la désorganisation du cortex ovarien.

Ces constatations posent le problème du mode d'action des hormones génitales injectées, sur la gonade embryonnaire des Mammifères : il est vraisemblable que dans cette classe de Vertébrés, comme dans celle des Batraciens ou des Oiseaux, les hormones génitales n'agissent qu'indirectement sur la gonade, en interférant avec les mécanismes qui aboutissent à la production et à la libération de substances morphogènes primaires (liées à l'activité des gènes sexuels) qui constituent les véritables inducteurs de la différenciation corticale et médullaire des glandes génitales embryonnaires.



CHAPITRE II

Les hormones génitales et le développement des voies génitales (canaux de Wolff et de Müller) de l'embryon.

Le problème de la différenciation des glandes génitales a été étudié dans le chapitre précédent. Nous n'envisagerons ici que celui des agents qui concourent normalement à la réalisation de la différenciation sexuelle des gonoductes des embryons.

Les faits rapportés dans les premières et deuxième parties de ce travail, montrent qu'en utilisant les hormones génitales sécrétées par les gonades des Mammifères adultes nous pouvons modifier la différenciation sexuelle des voies génitales des embryons : Avec les hormones mâles nous provoquons le développement du tractus génital mâle des embryons femelles ; avec les substances œstrogènes nous déterminons l'évolution des voies génitales femelles des embryons mâles.

La question se pose donc de savoir quel rapport existe entre les hormones naturelles ou synthétiques que nous utilisons, et les « substances » qui, pendant la vie embryonnaire, provoquent la différenciation sexuelle normale des gonoductes. Sommes-nous autorisés à identifier les deux agents en cause ? Existe-t-il au contraire des faits qui nous obligent à les considérer comme fondamentalement différents ? C'est le problème que nous allons examiner en étudiant d'une façon précise les effets qu'ont, sur les voies génitales de l'embryon, les hormones androgènes et œstrogènes de l'adulte.

A. — Action des hormones androgènes.

Parmi les faits exposés dans les chapitres I et III de la première partie de ce travail, nous ne retiendrons ici que les deux résultats suivants :

1° Une hormone androgène injectée à la mère, ou introduite directement dans l'embryon (injection dans le fœtus *in utero*), provoque le développement des canaux de Wolff et des glandes annexes chez les fœtus femelles ; le développement ainsi produit aboutit à la constitution d'organes semblables à ceux qui existent chez le mâle.

2° Une action hormonale androgène intervenant dans l'organisme embryonnaire mâle ne provoque aucun effet anormal dans l'évolution de ses voies génitales. Si l'action androgène est très intense, elle aboutit à un hyperdéveloppement de ces voies génitales mâles, à une stimulation, dépassant l'état normal, de la croissance des tubules mésonéphriques antérieurs, de l'épididyme, des canaux de Wolff et de l'ensemble des glandes annexes ; mais aucune réaction de « caractère paradoxal » n'a été observé à la suite de l'action hormonale mâle chez les fœtus mâles.

De ces deux ensembles de faits découlent les constatations suivantes :

a) dans le cas où nous injectons directement l'hormone androgène dans le fœtus femelle, il est très vraisemblable que c'est cette hormone qui agit directement pour provoquer le développement des canaux de Wolff et des glandes annexes de cette femelle ; ceci nous indique donc qu'une action hormonale peut être à l'origine du développement des voies génitales mâles des fœtus femelles.

b) L'hormone androgène que nous injectons ne produit, dans l'organisme embryonnaire mâle, aucun effet anormal qui pourrait nous incliner à la considérer comme une substance étrangère à cet organisme ; ses effets étant au contraire très semblables à ceux des substances qui provoquent l'évolution normale des voies génitales mâles, nous sommes conduits à considérer que la sécrétion qui intervient dans le développement des canaux de Wolff et des glandes annexes des fœtus mâles est de nature androgène. Rien ne nous autorise à identifier la substance présumée libérée par le testicule embryonnaire, au propionate de testostérone ou à l'androstérone ; mais les effets produits étant identiques, il est vraisemblable que ces substances ont des propriétés physiologiques voisines sinon semblables. Nous ne pouvons évidemment pas postuler, en nous basant sur ces seuls résultats, une identité ou même simplement une similitude de constitution chimique des deux agents en cause.

Ces faits ne nous autorisent pas davantage à écarter la possibilité d'intervention d'autres facteurs dans le développement des

voies génitales mâles : rappelons seulement ici que le développement normal des canaux de Wolff des mâles s'effectue d'une façon inégale suivant la région du canal considérée ; de même chez les femelles on peut observer, au cours des étapes de régression de ces canaux, une atrophie quasi totale de l'épithélium wolffien dans la région supérieure et moyenne du canal, alors que, dans le segment inférieur des mêmes canaux, les cellules épithéliales sont encore hautes et bien développées. Il est vraisemblable que des facteurs multiples règlent l'évolution de ces canaux (variation possible de l'apport hormonal suivant la région du canal considérée, vascularisation différente, etc...) et que des facteurs extra-hormonaux interviennent dans cette évolution.

Si l'action stimulante des hormones androgènes vis-à-vis du développement du système wolffien ne peut être mise en doute, la possibilité d'action directe de ces mêmes hormones sur le système müllérien est discutable. Dans un travail antérieur (1938), nous avons insisté sur le fait que des doses de 5 à 10 mgr. de propionate de testostérone injectées à la souris gestante ne provoquaient aucune inhibition du développement des canaux de Müller des embryons femelles. Une étude ultérieure nous a montré (1931) que des doses plus élevées (12.5 à 25 mgr.) provoquaient, d'une part une inhibition du développement de l'utérus et de la fusion des canaux de Müller, et d'autre part une légère inhibition du développement des canaux de Müller eux-mêmes.

Le premier des effets observés paraît être dû à une action de l'hormone androgène sur le mésenchyme qui entoure les voies génitales, et en particulier à une stimulation du développement des travées de tissu conjonctif embryonnaire interposées entre les parois internes des deux canaux de Müller.

La légère inhibition que nous avons observée dans le développement de l'épithélium des canaux de Müller des femelles masculinisées, ne paraît pas devoir relever davantage d'une action inhibitrice directe de l'hormone androgène sur le canal de Müller. Les expériences relatées au chapitre III de la première partie, nous ont en effet montré que lorsque l'hormone œstrogène était injectée simultanément avec de fortes quantités d'hormone androgène, les canaux de Müller des embryons se développaient normalement ou étaient même stimulés.

En outre, même avec les doses élevées (25 mgr.) que nous avons

injectées, nous n'avons observé aucune action stimulante du propionate de testostérone sur les canaux de Müller des embryons. Cette hormone androgène se comporte donc, vis-à-vis de ce réactif, comme une hormone spécifiquement mâle et non comme une substance bisexuelle. Il est vraisemblable que les effets stimulants qui ont été mis en évidence sur le système müllérien d'embryons appartenant à des espèces différentes, par divers expérimentateurs, ne traduisent pas la manifestation de propriétés intrinsèques de cette hormone.

B. — Action des hormones œstrogènes.

Le rôle des « hormones femelles » dans la différenciation sexuelle des mammifères, a été examiné brièvement, en 1938. A cette date l'expérimentation n'avait pas encore révélé la possibilité d'obtenir le développement des canaux de Müller des embryons mâles, par action des hormones œstrogènes ; d'autre part une série concordante d'observations semblait dénier à l'hormone femelle trouvée chez l'adulte la capacité de modifier la différenciation des voies génitales internes des embryons. Cet ensemble de faits nous avait conduits à envisager la possibilité, suggérée par WIESNER B. P. (1935), d'une différenciation anhormonale des voies sexuelles femelles et, de la discussion des considérations de cet ordre, nous avions conclu : « La théorie monhormonique de WIESNER a pour elle de nombreux arguments et rend compte du fait que, pendant la gestation normale, l'hormone femelle n'arrive pas à stimuler les ébauches müllériennes de l'embryon mâle du Mammifère » (RAYNAUD 1938).

Une telle conclusion ne peut actuellement être maintenue, du moins sous cette forme. Depuis la date où cette opinion a été émise, de nombreux résultats expérimentaux ont été obtenus, dont la théorie de WIESNER ne rend pas compte. Celle-ci doit donc être modifiée.

Ainsi, en étudiant le rôle des hormones œstrogènes dans la différenciation sexuelle, serons-nous conduits à examiner d'un point de vue critique, en tenant compte des faits récemment acquis, les bases naturelles ou expérimentales sur lesquelles la théorie monhormonique a été édifiée.

Les faits susceptibles de nous donner des indications sur l'action,

des substances œstrogènes au cours des différentes étapes de la différenciation du tractus génital des embryons de Mammifères, sont de deux ordres : faits d'observation et faits expérimentaux, ils sont reliés entre eux par une série d'intermédiaires où l'observation s'accompagne d'études des plus précises et d'essais qui constituent déjà les premières étapes expérimentales ; ce sont ces deux ordres de faits que, dans un court historique, nous allons passer en revue, pour aboutir aux conclusions que suggèrent les recherches récentes.

En fait, le problème du rôle des hormones femelles, est déjà posé, chez les Mammifères, par l'étude du *free-martin* : dans cette « expérience naturelle » le tractus génital du jumeau mâle n'est pas influencé par les hormones du partenaire femelle, avec lequel il est en parabiose. D'une telle observation LILLIE F. R. conclut : « it is probable from these results that the ovary does not produce a sex hormone at such early stages. If it were doing so, some reciprocal effect upon the male ought to be observed in some cases at least ». Nous discuterons ultérieurement cette interprétation. Notons simplement ici qu'elle établit dès le début, et très nettement, la distinction entre l'édification du tractus génital femelle, et sa différenciation ultérieure relevant des sécrétions ovariennes. Différents auteurs n'ont pas tenu compte de ce double phénomène, d'où la confusion qui règne dans la littérature traitant de ce sujet.

La série des observations proprement dites, relatives au rôle des « hormones femelles » dans l'embryon, est extrêmement riche. Nous n'en citerons que les exemples les plus marquants, en particulier ceux qui posent le problème en montrant que pendant que s'effectue sa différenciation sexuelle normale l'embryon mâle des mammifères est plongé dans de nombreux cas, dans un milieu riche en substances œstrogènes.

C'est ainsi que MORELL J. A., POWERS H. H. et VARLEY J. R. rapportent (1930) qu'ils ont constaté que le liquide fœtal de la vache, à la fois amniotique et allantoïdien, « contained large amounts of this estrus inducing hormone... the ovarian follicular hormone has been demonstrated in the fetal fluid of cows in sufficient amounts to warrant its extraction on a commercial scale ». Une telle substance existe même dans le fœtus : SIEGERT F. (1930), NEUMAN H. O. et PETER (1931) décèlent sa présence dans le sang du nouveau-né et du fœtus humain ; PARKER F. et TENNEY B. (1938) concluent, à la suite de dosages effectués dans divers tissus de la femme et des fœtus pendant la grossesse : « The mater-

nal liver or the fetal liver contains more estrogenic substance in pregnancy than the placenta. The fetal adrenals contain as much as more than the placenta ». Et SOULE S. D. utilisant des techniques analogues arrive (1938), chez la femme, au résultat suivant : « estrogenic hormones are present in equal concentration in both maternal and fetal circulation. »

La recherche de l'origine des substances œstrogènes, présentes dans la circulation et les tissus des embryons, devait conduire la plupart des auteurs à considérer que ces substances tiraient leur source de l'organisme maternel et, après traversée du placenta, pénétraient dans le fœtus. Dès 1924, COURRIER R. avait montré que l'injection de folliculine au cobaye, dans les derniers stades de la gestation, provoque une multiplication intense des cellules vaginales des embryons ; sans en apporter la preuve directe, cette expérience et celles qui suivirent (1928, 1936), indiquaient donc une traversée placentaire probable de l'hormone injectée. C'est à SKOWRON S. et SKARZYNSKI B. que l'on doit (1933) la démonstration de la réalité d'un tel passage : les dosages de cette substance leur ont permis d'établir que sa teneur augmentait fortement dans les embryons de lapins après l'injection d'une forte dose de folliculine à la mère en gestation ; cette teneur passe de 20 unités à 70 unités souris dans le liquide embryonnaire et de 10 à 20 dans les tissus embryonnaires ; il est montré de plus que le foie des fœtus était « particulièrement riche en hormone apportée avec le sang de la veine ombilicale ». De nombreux investigateurs sont arrivés à des conclusions analogues à la suite d'observations ou de dosages.

Les substances œstrogènes contenues dans l'organisme maternel peuvent donc, dans certaines conditions, pénétrer dans l'organisme fœtal après traversée placentaire (1). C'est sur cette conclusion que reposent toutes les considérations qui vont suivre. Elle nous ramène à l'objet principal de ce chapitre : l'étude des effets de ces substances sur la différenciation sexuelle des embryons.

Une série d'investigateurs avaient depuis longtemps essayé d'apporter une réponse à ce problème, par l'injection de doses élevées de substances œstrogènes diverses (hormones ovariennes, extraits urinaires ou placentaires, etc.) à la femelle des Mammifères, pendant la gestation. Nous citerons ici les principaux de ces essais : injectant l'hormone folliculaire ovarienne et des extraits actifs de placenta humain, à la rate, du 14^e au

(1) Cette observation est d'autant plus intéressante que l'on sait que le taux des hormones œstrogènes s'élève au cours de la gestation pour atteindre une grande valeur avant la parturition (études de TURNER C. D. et col. sur l'urine de vache, 1930, de PARVEY sur l'urine de femme, 1932, etc.). Les fortes quantités de ces substances trouvées chez la jument pendant la gestation, amènent NEWTON W. H. à écrire (1938) : « The writer is not convinced that in the mare the hypertrophied foetal gonads, both types of which seem to contain oestrogen may not contribute materially to the urine of that animal after oophorectomy. »

18^e jour de la gestation, ALLEN E., FRANCIS B. F. et CRAIG C. W. n'observent pas (1925) de modifications du tractus génital des embryons : « Histological study of the genital organs of embryos... showed no appreciably greater development than controls ». Des recherches analogues ont été effectuées par PARKES A. S. et BELLERBY C. W. sur la souris : après l'injection de doses variables d'œstrine (provenant d'extraits ovariens), les auteurs ont étudié l'appareil génital des fœtus des deux sexes. Deux conclusions sont énoncées (1926) : l'absence de stimulation du tractus génital des embryons femelles d'une part, l'absence de déviations de l'histogénèse sexuelle des embryons mâles de l'autre : « The uteri of young born from treated mothers showed no thickening of the epithelium or œdema, and were in every way identical with normals... When injections insufficient to terminate the pregnancy are given, young are born normally, the males showing no abnormality of sex differentiation and the females no œstrous characteristics. »

C'est tout le problème du rôle des hormones génitales femelles que posaient, à cette époque, les expériences de PARKES et BELLERBY. Pour interpréter les résultats négatifs obtenus, et en particulier cette « immunity of the foetal uteri to œstrin injected into the mother », les auteurs proposent diverses interprétations. La plus simple serait d'admettre que l'hormone injectée à la mère, n'a pas pu traverser le placenta et que les fœtus mâles, en particulier, n'ont pas eu à subir son effet. Sans cela « it is difficult to see how the differentiation of the male foetus can proceed undisturbed ». Mais, devant les observations accumulées par les investigateurs précédents, cette hypothèse semble peu plausible. Les auteurs admettent alors que les fœtus sont protégés, vis-à-vis de l'action des hormones œstrogènes, par un effet antagoniste des sécrétions des corps jaunes de la mère ; mais PARKES et BELLERBY ne s'arrêtent pas à cette hypothèse et pensent avoir trouvé l'explication la plus vraisemblable de cette absence d'effet, en admettant simplement que le fœtus est incapable de réagir à l'hormone œstrogène injectée : « Probably the most reasonable theory, in view of the very definite absence of effect on the foetal uteri of œstrin injections of the mother, is to suppose that the foetal organism is incapable of responding to œstrous stimulation. This hypothesis has been confirmed by the finding that the injection of 1 mouse unit of œstrin into new born female young does not appear to produce any changes whatever in the uteri. »

Ainsi ces expériences semblaient dénier tout pouvoir morphogène aux substances œstrogènes, vis-à-vis de la stimulation des ébauches müllériennes. En fait, en déclarant que l'organisme fœtal est incapable de réagir aux substances œstrogènes, c'est la « théorie monhormonique » de la différenciation sexuelle que fondent, en 1926, PARKES et BELLERBY, bien avant qu'elle ne soit élaborée par WIESNER (1935).

Cependant, en 1927, les mêmes auteurs, à la suite de dosages effectués dans des tissus variés (placenta, liquide amniotique, fœtus), ne décèlent que des quantités extrêmement faibles de sub-

stances œstrogènes dans l'organisme fœtal ; ils admettent alors que le fœtus est protégé contre les hormones sexuelles de la mère : « It is reasonable to infer, therefore, that some mechanism exists whereby the sex hormones of the mother are prevented from reaching the foetuses... in other words it seemed possible that the placenta might withdraw œstrin from the circulation in order that the foetuses might thereby be protected ».

Nous ne nous arrêterons pas davantage à cette conception, et nous examinerons maintenant les expériences qui ont conduit WIESNER B. P. à exposer sa « théorie monhormonique » de la différenciation sexuelle des mammifères.

Dans une série d'expériences (1928-1935) WIESNER B. P. a d'abord montré que l'injection de plusieurs unités d'extrait ovarien, au rat femelle nouveau-né, n'accélère pas la différenciation de son appareil génital et en particulier ne provoque ni hypertrophie utérine ni cornification vaginale. Parallèlement, l'étude du développement du tractus génital des femelles castrées le jour même de la naissance, apportait à l'auteur la conviction que la castration ovarienne n'arrête pas la différenciation sexuelle des voies génitales femelles : « Prepuberal development of the genital organs thus appears to be independent of ovarian hormones... in contradiction to the male, the gonad is not required, in the female, for prepuberal development ».

Ce sont ces deux ensembles de faits concordants qui vont conduire WIESNER à élaborer (1935) sa théorie du « mécanisme monhormonique de la différenciation génitale ».

Cette théorie a été établie en admettant que le rat nouveau-né peut être assimilé à l'embryon et que les réactions de ce dernier, vis-à-vis des hormones génitales, sont les mêmes que celles du nouveau-né : « It will be submitted that the newborn rat can be likened to the rat's embryo with respect to the physiological mechanism governing differentiation of the genital system ; and pursuing this proposition even further, the newborn rat will be regarded as representative of the mammalian embryo in general. » Cette assimilation, cette « équivalence réactionnelle » est basée, pour l'auteur, sur le fait que les organes génitaux du rat nouveau-né sont à beaucoup d'égards, d'un caractère embryonnaire ; ainsi l'utérus du rat nouveau-né ressemblerait au canal de Müller de l'embryon de mouton ; pour la plupart des organes du rat, la différenciation est tardive, elle a lieu après la naissance alors que dans beaucoup d'espèces elle débute au cours de la vie intra-utérine.

L'équivalence réactionnelle de l'embryon et du nouveau-né une fois admise, les résultats des expériences effectuées sur le nouveau-né sont

immédiatement valables pour l'embryon : il en résulte la proposition fondamentale suivante : l'évolution des voies génitales femelles de l'embryon du rat, et des mammifères en général, se fait indépendamment de l'hormone ovarienne : « it may be assumed, therefore, that the differentiation in female direction of the indifferent genital anlagen occurs independently of ovarian hormones. In other words, it may be concluded that the genetic constitution of the somatic cells of the zygotic female is sufficient to invoke their female differentiation. The factors determining femininity becomes active directly in the somatic cells instead of expressing themselves via the gonad ; they incite development of the müllerian duct ».

Ainsi une seule hormone, l'hormone mâle, interviendrait dans la différenciation sexuelle des embryons de Mammifères ; le développement du tractus génital mâle relèverait de son action ; celui du tractus génital femelle se ferait d'une façon an hormonale ; seulement des facteurs extragonadiques (somatiques) entreraient en jeu pour assurer la réalisation de la différenciation sexuelle femelle. Ainsi a été construite la théorie monhormonique de WIESNER qui, ne faisant intervenir que l'hormone mâle dans la différenciation sexuelle de l'embryon, s'oppose à l'ensemble des théories dihormoniques qui font intervenir les deux hormones mâle et femelle, pour réaliser la différenciation sexuelle mâle et femelle respectivement.

Peu de temps après l'élaboration de la théorie de WIESNER, les expériences réalisées par DANTCHAKOFF V. paraissent venir confirmer les hypothèses de l'auteur : Injectant dans des embryons de cobaye *in utero* un petit volume ($\frac{1}{100}$ cm³) d'une solution de folliculine, DANTCHAKOFF observe la mort des embryons injectés et conclut (1936) à la nocivité de cette substance hormonale pour les embryons des Mammifères : « Nous devons conclure en conséquence que c'est la folliculine et non l'intervention qui tue l'embryon de cobaye ; elle tue l'embryon de cobaye mais non celui du poulet. » Et comme les auteurs précédents, DANTCHAKOFF V. déduit, des résultats obtenus, des conséquences théoriques qui sont à rapprocher des précédentes : « Cette même folliculine, en qualité d'hormone du sexe homochromosomique à l'état libre, et à un stade précoce, agit dans l'embryon de cobaye comme une substance étrangère et toxique et tue l'embryon. Or l'embryon femelle ne supportant pas, à un stade précoce, sa propre hormone sexuelle à l'état libre, ne manque pas à réaliser son histogenèse sexuelle. Si dans cette histogenèse la folliculine est un facteur actif, elle devrait agir par un mécanisme intra-cellulaire. Les embryons homochromosomiques (mâle chez l'oiseau et femelle chez les Mammifères) semblent pouvoir à un stade précoce accomplir leur histogenèse sans libération hormonale » (DANTCHAKOFF, 1937).

Des considérations du même ordre devaient amener également BURNS R. K. à une conception monhormonique de la différenciation sexuelle des Mammifères : « We have been long puzzled by the fact that in the fetus of mammals, male development pursues its normal course untroubled by large quantities of female hormone in the placenta and amniotic fluid. We should seriously consider the possibility that in mammals a monhormonic system of control largely prevails, perhaps especially evolved as an adaptation to intra-utérine development » (1938) (1).

L'ensemble des faits et des résultats expérimentaux acquis dans la période s'étendant de 1916 à 1935, et que nous venons de passer en revue semblait indiquer que la différenciation sexuelle de l'embryon mâle et de l'embryon femelle des Mammifères se poursuit d'une façon normale lorsque ces embryons sont soumis, naturellement (liquide amniotique) ou expérimentalement, à des influences œstrogènes. Les diverses interprétations proposées, pour rendre compte de ce fait, reviennent au fond à admettre que le tractus génital de l'embryon, en particulier les canaux de Müller, ne possèdent pas la capacité de réagir aux substances œstrogènes (2).

Comme nous allons le voir dans la suite, il suffira que les expérimentateurs entrent en possession de substances œstrogènes pures, de solutions plus actives pour qu'ils puissent mettre en évidence une action indéniable de ces hormones sur le nouveau-né et les ébauches müllériennes des embryons des deux sexes. Ainsi la seule obtention de solutions hormonales à forte concentration, va permettre de réduire à néant, dès la fin de l'année 1938, les observations accumulées par les auteurs précédents jusqu'en 1935 et de rejeter les théories et les déductions séduisantes édifiées par WIESNER et les autres investigateurs sur de telles bases.

(1) De même, à la suite de ses recherches sur la surrénale HOWARD E. conclut (1937) : « Thus the mouse need not be considered an exception to the rule formulated by DANTCHAKOFF that, in a homogenic sex, sexual histogenesis up to a certain point is not dependent on hormones secreted by the gonad. »

(2) Il nous paraît intéressant, au point de vue historique, de rapprocher de ces faits l'observation faite par JOHN M. et GUSTAVSON R. G. (1932) de la persistance de rudiments des canaux de Müller chez les poulets mâles après la naissance. L'existence de ces vestiges müllériens, sous forme de conduits situés du côté gauche de l'appareil génital, et ressemblant aux oviductes de très jeunes poules, conduit les auteurs à conclure : « These findings seems to indicate rather clearly that the first primordium is laid down and differentiation up to a certain point in the müllerian duct occurs, independently of the presence of the female hormone. »

D'ailleurs, comme nous l'avons fait remarquer en 1938, quelques observations s'opposaient, déjà à cette date, à l'ensemble des résultats négatifs que nous venons de passer en revue : nous rappellerons en effet que, dès 1924, COURRIER R. avait mis en évidence l'action exercée sur les cellules vaginales de l'embryon du cobaye par une injection de folliculine à la mère en gestation : « La folliculine injectée à la mère a incité les cellules vaginales du petit à se diviser d'une façon très intense ». Cette action morphogène de l'œstrine sur les fœtus femelles a été observée chez plusieurs espèces et en particulier chez l'enfant nouveau-né. La crise génitale expérimentale ainsi réalisée ne fait d'ailleurs que reproduire les manifestations de la crise génitale naturelle dont les effets ont été décrits maintes fois et attribués depuis longtemps à l'intervention d'une hormone maternelle, vraisemblablement ovarienne, après traversée placentaire (voir paragraphe suivant). Mais les observations les plus intéressantes ont été effectuées par COURRIER R. et GROS G. sur la chatte (1932) ; injectant de la folliculine à une chatte gravide au cours des dernières semaines de la gestation, ces auteurs ont constaté que ces injections provoquaient « des modifications très précises de l'appareil génital des fœtus femelles ». Ici c'est la presque totalité du tractus génital femelle qui a réagi à ces injections ; « l'utérus et le vagin sont notablement hypertrophiés et congestionnés ; l'épithélium vaginal s'est élevé, il possède une dizaine d'assises, ses cellules superficielles sont kératinisées ». En outre cette expérience apporte la première démonstration de la capacité de réaction des canaux de Müller des fœtus femelles à l'injection de substance œstrogène faite à la mère : « l'aspect de la corne utérine est remarquable, elle est beaucoup plus développée que chez une femelle de deux mois et la comparaison avec l'organe d'un nouveau-né normal est frappante ; au lieu du tuyau précédemment décrit, à très mince paroi et dépourvu de glande, nous trouvons une corne épaisse, le myomètre et l'endomètre sont volumineux. La muqueuse dessine des bourrelets qui s'avancent dans la lumière, ils sont déchiquetés par des glandes ». Une telle observation suffisait, à elle seule, à mettre en doute la valeur de toutes les expériences que nous avons précédemment rapportées ; il est vraisemblable que si elle avait été connue plus tôt, la théorie de WIESNER n'aurait jamais été édifiée du moins sous sa forme actuelle. En 1934, LACASSAGNE A. rapporte les effets d'injections de fortes doses de folliculine au lapin nouveau-né ; ainsi qu'il résulte d'études récentes (observations non publiées) l'effet principal de telles injections est de provoquer un arrêt du développement des organes génitaux externes des mâles. En 1935, HAIN A. M. décrit des effets d'injections de substances œstrogènes à des rats, au cours des derniers jours de la gestation (du 16^e au 18^e jour) ; les descendants femelles des rates ainsi injectées présentent une anomalie de leur région uro-génitale se traduisant par une fissure de l'éminence urétrale qui met à nu le clitoris. Le même effet a été obtenu avec d'autres substances (HAIN A. M. 1936, 1937). Il a été également reproduit par GREENE R. R. (1937) et son étude récemment reprise par GREENE R. R., BURRILL M. W., IVY A. C. (1940) qui concluent : « These genital defects, which are produced by œstrogenic treatment are due to inhibition of normal development ». Nous avons, en collaboration avec LACASSAGNE A. retrouvé des lésions semblables chez les souris recevant des injections d'œstrone (RAYNAUD A., 1938). Ces résul-

tats expérimentaux positifs que nous venons de rapporter, s'opposaient donc aux observations négatives des premiers auteurs, rendaient sujettes à caution la valeur de telles constatations et des théories auxquelles elles avaient servi de point de départ. On pouvait cependant, comme nous l'avons fait remarquer, discuter leur portée : les résultats obtenus par HAIN, GREENE, etc. se rapportent à la réalisation d'une anomalie morphologique qui, tout en intéressant le tractus uro-génital, n'affecte cependant qu'une région très limitée des organes génitaux externes ; comme nous l'avons vu, une telle défectuosité ne représente, semble-t-il, qu'un simple arrêt de développement de ces structures, résultant d'un trouble apporté par l'injection hormonale, dans les mécanismes qui concourent à l'édification de ces structures. Une telle anomalie n'a, à notre point de vue, aucunement la valeur d'une stimulation véritable d'une partie du tractus génital femelle. Les expériences de COURRIER, COURRIER et GROS sur le cobaye et la chatte apportent, au contraire, la démonstration d'effets indéniables des hormones œstrogènes sur le tractus génital des nouveau-nés, et même des fœtus femelles. Mais ces résultats ont été établis chez des espèces dont la durée de la gestation est environ trois fois plus longue que celle du rat ou de la souris ; dès lors on pouvait à la rigueur admettre qu'une certaine différenciation du tractus génital femelle avait pu se réaliser avant l'époque des injections et les résultats des deux catégories d'expérience pouvaient ne pas être rigoureusement comparables ; et d'ailleurs, de l'avis même de l'auteur, chez le cobaye, « l'examen des fœtus prélevés *in utero* montra une réaction moins nette ». C'est pour ces raisons que, tout en reconnaissant l'intérêt théorique de ces faits et la nécessité d'expériences semblables effectuées plus précocement, nous avons (1938) considéré comme valables, jusqu'à nouvel ordre, les théories de WIESNER.

De nombreux résultats expérimentaux ne devaient pas tarder à être acquis puisqu'au mois d'Août 1938, GRENEE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. apportaient la preuve que les substances œstrogènes injectées à la rate en gestation provoquaient des modifications importantes de la différenciation sexuelle des fœtus mâles et femelles : l'utérus des embryons femelles avait subi une hypertrophie anormale et un vagin comparable à celui des nouveau-né femelles existait chez les embryons mâles. En décembre 1938, DANTCHAKOFF V. décrit la prolifération provoquée dans l'utricule prostatique du fœtus de cobaye par injection directe de folliculine à l'embryon *in utero*.

Nous avons signalé (1938) que l'injection d'équiline à la souris gestante provoque le développement des mamelons chez les descendants mâles et femelles. Nous avons étendu et complété ces résultats et montré, en 1939, que l'injection de dipropionate de l'œstradiol à la souris gestante détermine des modifications importantes de la différenciation sexuelle des embryons des deux sexes :

en particulier les mâles sont « féminisés », les voies génitales mâles sont atrophiées et tout un ensemble de structures femelles, vagin, utérus, cornes utérines se sont développées. Ces expériences, et celles qui ont été réalisées par GREENE, BURRILL et IVY, apportaient donc la preuve que *les substances œstrogènes injectées à la mère sont capables de provoquer le développement des ébauches müllériennes présentes chez les embryons mâles des Mammifères.*

Ces résultats extrêmement nets, ne laissent donc aucun doute sur les capacités morphogènes des substances œstrogènes. Contrairement à ce que semblaient indiquer les observations et les expériences accumulées pendant la période précédente, ils montrent que ces « hormones femelles » sont capables de provoquer des modifications de la différenciation sexuelle des fœtus ; ils confirment pleinement les faits mis en évidence par COURRIER R. depuis 1924 et étendent à des stades plus précoces du développement embryonnaire, les résultats obtenus par cet auteur pendant les dernières périodes de la vie fœtale. Ils montrent en outre que les résultats négatifs qui avaient été rapportés à la suite des expériences réalisées précisément chez le rat et la souris sont dus à l'insuffisance des doses d'hormones qui avaient été injectées. La majorité des déductions et des théories basées sur ces premiers travaux doit donc être rejetée.

Cependant, comme nous l'avons fait remarquer, le fait que les substances œstrogènes injectées à la mère gestante provoquent le développement des canaux de Müller des embryons « ne nous autorise cependant pas à conclure à une action directe, de l'hormone femelle injectée, sur les ébauches müllériennes de l'embryon. Entre l'injection du dipropionate d'œstradiol et le développement de ces canaux qui en résulte, existe, peut-être, toute une série d'intermédiaires ».

Il paraît cependant vraisemblable que l'hormone que nous injectons passe, sous cette forme, dans la circulation fœtale ; les expériences de SKOWRON S. et SKARYNSKI B. montrent d'ailleurs que c'est bien une substance œstrogène qui pénètre dans l'embryon lorsqu'on en a injecté une à la mère. C'est là un fait essentiel. Mais même si nous parvenons à injecter directement l'hormone dans le fœtus, comme nous l'avons fait pour le propionate de testostérone, et à reproduire ainsi les résultats obtenus par la première méthode, leur interprétation restera des plus délicates.

L'action des substances œstrogènes, sur l'embryon, est en effet

très complexe : d'une part nous assistons chez les embryons mâles à l'inhibition des voies génitales mâles et des glandes annexes en même temps que se développe le système de Müller. D'autre part ce dernier est stimulé chez les fœtus femelles, mais simultanément des effets androgènes se manifestent : on retrouve des vestiges importants des canaux de Wolff et une stimulation des glandes annexes de type mâle est évidente. Il semble que, dans le premier cas, l'inhibition du développement des canaux déférents et des glandes annexes des fœtus mâles ne soit pas due à un effet direct de l'hormone œstrogène injectée ; cette inhibition témoigne plus vraisemblablement d'un arrêt de la libération des substances actives propres de l'embryon ou peut-être — quoique ceci paraisse peu probable — d'une inhibition de leur effet. Nous ne pouvons donc pas rigoureusement conclure à une action directe des substances injectées sur les voies génitales des embryons : « Comme on ne peut exclure la possibilité pour l'hormone femelle injectée d'interférer avec la sécrétion des hormones embryonnaires, nous ne pouvons actuellement décider, quel est celui des deux processus (stimulation directe ou effet indirect) qui est à l'origine du développement des voies génitales femelles de l'embryon mâle » (RAYNAUD 1939).

Il est d'ailleurs intéressant de remarquer, au point de vue théorique, que précisément la théorie de WIESNER postulait que le système de Müller des embryons mâles se développerait si l'on arrivait, par un procédé quelconque, à supprimer ou inhiber la sécrétion embryonnaire mâle des testicules : « In other words, female differentiation is assured to result from an anhormonic state both in the zygotic male and the zygotic female ; the former would undergo female differentiation were it not exposed to male hormone. » Précisément la régression du tractus génital mâle observée chez ces fœtus peut être interprétée comme le résultat de la suppression de l'influence hormonale mâle ; et, corrélativement, la différenciation sexuelle femelle de l'embryon se manifeste, ainsi que le postulait la théorie. Si l'on ne tenait compte que des modifications intéressant les fœtus mâles, les partisans de l'hypothèse de WIESNER pourraient donc encore défendre leur théorie ; l'observation de la stimulation des voies génitales des embryons femelles suffit cependant, à elle seule, à la rendre insoutenable (1) et indique que c'est très vraisemblablement par une action directe que l'hormone œstrogène provoque le développement des canaux de Müller des fœtus mâles.

(1) Nous avons d'ailleurs montré que l'injection simultanée de 15 mgr. de propionate de testostérone et de 14 mgr. de dipropionate d'œstradiol à la souris gestante n'entravait pas la différenciation des canaux de Müller des embryons femelles, malgré la forte dose d'hormone mâle qui pénétrait vraisemblablement dans la circulation fœtale.

Les effets obtenus, à la suite de l'injection des substances œstrogènes, sur les embryons mâles et surtout sur les embryons femelles méritent d'être examinés de plus près ; ces effets ne sont précisément pas limités aux canaux de Müller, mais ils s'étendent à l'ensemble du tractus génital femelle et, à ce point de vue, on peut distinguer, parmi les modifications produites chez les fœtus femelles par l'injection de ces substances, deux catégories de réaction : celles que l'on pourrait qualifier d'« orthodoxes » et celles qui méritent d'être considérées, du moins jusqu'à nouvel ordre, comme « anormales ». Les premières intéressent la stimulation des canaux de Müller et du vagin, les deuxièmes se rapportent aux modifications topographiques et histologiques du sinus uro-génital et aux effets paradoxaux de type mâle se manifestant dans l'ensemble du tractus génital femelle. Ce sont ces deux ordres d'effets que nous allons examiner successivement :

a) *Effets à « caractère orthodoxe ».*

L'hypertrophie de la corne utérine des fœtus, qui résulte de l'injection de substances œstrogènes et l'accélération de la différenciation histologique des éléments de sa paroi (épithéliaux, musculaires et conjonctifs) rappellent exactement les modifications qui prennent naissance progressivement dans la corne au cours de la différenciation sexuelle normale ; il semble qu'il y ait eu simplement une différenciation plus précoce, mais normale. L'état de développement de ces voies génitales femelles rappelle celui atteint pendant l'époque prépubérale. Un effet exactement semblable peut être provoqué par l'injection des substances œstrogènes au nouveau-né ou dans la période immédiatement post-natale. Ainsi la similitude des effets suggère une similitude des causes, et, bien qu'en toute rigueur on ne puisse l'affirmer, *il apparaît comme extrêmement vraisemblable que ce sont les substances œstrogènes mêmes, injectées à la mère, qui ont agi sur les canaux de Müller, des fœtus des deux sexes, pour provoquer leur différenciation en de véritables cornes utérines de très jeunes souris.* L'effet obtenu sur l'utérus, sur le vagin (celui qui se traduit par la prolifération des cellules vaginales) rappelle également les effets provoqués par les substances œstrogènes sur les animaux jeunes et plaide donc dans le même sens.

Il semble donc que les composés œstrogènes (du groupe de l'œs-

trone ou les substances synthétiques comme le stilbœstrol) soient capables d'agir directement sur les canaux de Müller et le sinus uro-génital des embryons pour provoquer leur différenciation. Cela ne nous autorise cependant pas à conclure que les substances qui déterminent le développement de ces voies génitales femelles au cours de la différenciation sexuelle normale des fœtus soient identiques aux substances œstrogènes que nous injectons. D'ailleurs, si l'on tient compte du fait que des composés définis aussi différents comme formule chimique développée, que le dihydrostilbœstrol et le dipropionate d'œstradiol, ont des effets semblables, on voit combien peu autorisé on est de postuler une identité de structure chimique entre les substances œstrogènes injectées et les agents qui assurent le développement normal du tractus génital.

Tout ce que ces expériences nous autorisent à conclure est qu'il est vraisemblable que les agents qui concourent à la différenciation sexuelle de ces voies génitales femelles des embryons de mammifères sont des substances qui possèdent certaines des propriétés des substances œstrogènes ; leur constitution chimique peut être voisine de, ou identique à, celle des hormones génitales de l'adulte, mais elle en est peut être totalement différente. Et quand nous parlons de la différenciation sexuelle des voies génitales femelles, il est bien entendu qu'il s'agit ici simplement du développement ultérieur d'ébauches déjà existantes et non pas de leur édification ; la formation des canaux de Müller relève sans doute de processus différents ; ce sont sans doute des réactions de nature inductrice qui déterminent leur édification et non des substances hormonales ; les hormones qui président à leur différenciation ne doivent entrer en jeu qu'ultérieurement ; le rôle de ces substances embryonnaires (auxquelles l'expérimentation nous conduit à attribuer une communauté de certaines propriétés avec les substances œstrogènes) paraît donc limité à la période du développement postérieure à l'édification des canaux de Müller dans les embryons des deux sexes.

b) Effets à « caractère anormal ».

Si les substances œstrogènes que nous injectons à la mère pénétraient seules dans les embryons et si ces substances étaient identiques aux agents qui assurent la différenciation sexuelle normale du tractus génital des fœtus femelles, elles ne devraient provoquer,

chez ces fœtus, tout au plus, qu'une accélération de cette différenciation. Or certains des effets que nous observons à la suite de telles injections sont, comme nous l'avons vu, très différentes des processus de la différenciation normale, soit qu'ils soient nettement de caractère hétérologue, soit qu'ils apparaissent comme des « effets inhabituels » difficiles à interpréter.

Nous rappellerons tout d'abord que, consécutivement à l'injection de substances œstrogènes à la souris en gestation, il se manifeste dans les fœtus femelles une série de réactions qui semblent relever d'une action androgène : persistance de portions des canaux de Wolff, développement de glandes génitales annexes mâles (prostate), inhibition du cloisonnement de la partie supérieure du sinus uro-génital. Comme nous l'avons vu antérieurement, de telles réactions ne semblent pas pouvoir être imputées à l'action directe des substances œstrogènes injectées à la mère. Dans la série des événements reliant l'injection à l'effet observé, se produisent vraisemblablement des réactions intermédiaires aboutissant à la libération de substances hormonales à caractère androgène (leur origine peut d'ailleurs être multiple : modifications de la nature des sécrétions ovariennes de la mère, intervention possible des surrénales, transformation d'une partie des corps œstrogènes injectés en substances androgènes ou amphisexuelles, etc.).

Il est ainsi possible, à l'aide de cette hypothèse supplémentaire, d'interpréter ces réactions anormales produites par l'injection des substances œstrogènes, chez les fœtus femelles :

Mais il est d'autres effets qui n'ont pas ce caractère nettement androgène et qu'il est également difficile d'interpréter comme représentant une simple accélération des processus de la différenciation sexuelle normale : il s'agit de l'hyperdéveloppement des deux branches bifurquées du cordon qui fait suite à l'extrémité inférieure des canaux de Müller. Il est exact que la persistance de cette bifurcation fait déjà penser à une action androgène, mais même chez les mâles dont la mère a reçu une dose très élevée de propionate de testostérone, la bifurcation du cordon n'est pas plus marquée que chez le mâle normal. Les dimensions anormales prises par ces deux branches ne peuvent donc être rapportées à l'effet d'une hormone mâle. Sont-elles la conséquence de la métaplasie épithéliale et de la prolifération qui se manifestent dans les constituants cellulaires de ces cordons ? Il est difficile d'en décider ; il faut noter, en effet, que les points d'abouchement de ces cordons du sinus, dans la paroi dorsale de l'urètre, sont beaucoup plus écartés que chez le mâle normal et il semble bien que des modifications d'ordre topographique aient concouru à la réalisation de ce type particulier d'histogenèse. En somme, pour rendre compte de cet effet anormal ou du moins inhabituel, produit chez les embryons femelles par l'injection de substances œstrogènes à la mère, deux hypothèses peuvent être, *a priori*, envisagées :

α) l'agent en cause est identique à l'agent normal mais a agi soit à un stade différent du stade auquel agit l'agent normal (plus précocement

sans doute), soit à une concentration différente (plus élevée vraisemblablement) ;

β) l'agent en cause introduit dans l'organisme femelle embryonnaire est différent de l'agent qui assume la différenciation sexuelle normale de cette partie du sinus uro-génital.

Cette deuxième possibilité n'implique évidemment pas que les substances œstrogènes injectées à la mère soient l'agent en cause ; mais on ne peut pas davantage écarter *a priori* cette éventualité ; il semble que l'agent qui a déterminé ces modifications se comporte comme une substance étrangère dans l'embryon femelle et que l'effet anormal produit ne relève pas seulement d'une intervention précoce.

Quoi qu'il en soit, c'est à l'expérimentation à élucider ce point ; mais cet exemple suffit à montrer combien il est difficile de juger d'après les modifications produites expérimentalement, de la nature des facteurs qui régissent la différenciation normale. L'interprétation des effets observés est toujours extrêmement délicate, souvent sujette à caution. Nous avons vu dans le paragraphe précédent que les substances œstrogènes injectées semblaient produire, sur les canaux de Müller, des effets tout à fait normaux, orthodoxes, nous voyons que, sur d'autres parties du même tractus génital, elles entraînent des modifications anormales ou des effets brutaux que l'on a de la peine à considérer comme relevant de leur action.

Et ceci est en faveur d'une conception théorique qui ferait des substances embryonnaires assurant la différenciation sexuelle des voies génitales femelles, des substances différentes des hormones œstrogènes trouvées chez l'adulte. Il est fort possible que les substances qui déterminent normalement l'évolution des canaux de Müller et du vagin des embryons possèdent seulement certaines des propriétés des hormones œstrogènes, mais possèdent en outre des capacités qui leur sont propres. Et ceci peut-être sans que la structure de leur molécule soit fondamentalement différente. Les synthèses des hormones génitales réalisées actuellement montrent que de légères modifications apportées dans le squelette d'un composé défini, peuvent entraîner des variations importantes dans ses propriétés physiologiques, variations qui peuvent même être dirigées dans un sens déterminé. De telles transformations sont sans doute susceptibles d'être réalisées par la glande génitale au cours des différentes étapes de sa morphogénèse.

Enfin, nous ne pouvons pas non plus, *a priori*, ignorer la possibilité d'une action des hormones injectées, sur l'élaboration des hor-

mones par les glandes génitales des fœtus ; il se peut ainsi que, aux effets directs de l'hormone introduite se surajoutent des effets indirects dus à des réactions secondaires dans lesquelles la gonade servirait d'intermédiaire. Une action de cet ordre sur les canaux de Müller paraît peu probable, étant donné la similitude de réaction de ces canaux chez les fœtus mâles et les fœtus femelles ; mais peut-être résident dans une telle éventualité quelques-unes des causes du comportement particulier du sinus uro-génital des embryons femelles.

Ainsi, l'examen d'ensemble des faits, que nous venons d'entreprendre ne nous permet pas d'apporter de réponse précise et définitive à la question posée au début de ce chapitre ; le rôle des substances œstrogènes trouvées chez les Mammifères adultes (ou d'origine synthétique), au cours de la différenciation sexuelle des embryons, paraît probable mais non certain. L'incapacité dans laquelle nous nous trouvons de solutionner ce problème, est due à ce qu'un très grand nombre de facteurs intervenant dans nos expériences demeurent ignorés ou ne peuvent être atteints par l'expérimentateur. Trop d'inconnus existent encore pour que l'on puisse interpréter clairement les effets observés. Un seul point est désormais acquis, c'est la capacité qu'ont ces substances œstrogènes de modifier la différenciation sexuelle des embryons, de la faire évoluer, dans l'ensemble, vers le type femelle ; mais les mécanismes d'action restent cachés.

Ceci nous conduit à reconsidérer les premières observations que nous avons rapportées dès le début de ce paragraphe : tout d'abord il ne semble pas que le placenta joue le rôle d'un filtre qui arrêterait complètement les substances œstrogènes et les empêcherait de pénétrer dans les embryons ; il ne semble pas que les doses d'œstrine susceptibles de provoquer une histogénèse sexuelle femelle dans l'embryon mâle, tuent forcément les fœtus comme le postule DANTCHAKOFF ; la folliculine paraît pouvoir pénétrer normalement, jusqu'à une certaine concentration, dans la circulation des fœtus des deux sexes, et elle existe en quantité importante dans le liquide amniotique qui les baigne pendant la plus grande partie de la vie intra-utérine. Ce fait est-il en opposition absolue avec les conclusions auxquelles nous a conduits l'expérimentation, à savoir que les substances œstrogènes étaient capables de modifier l'histogénèse des embryons ? Nous pensons que c'est dans la valeur de

la concentration atteinte par les substances œstrogènes, dans la circulation fœtale, que doit résider l'explication de ces faits en apparence contradictoires. Les doses d'hormone œstrogène efficaces injectées à la souris en gestation, sont de l'ordre de 2 à 10 mgr. : les poids des embryons au moment où se produisent les modifications de la différenciation varie entre 200 et 500 mgr. Aucun dosage n'a établi que les substances œstrogènes étaient présentes à cette concentration dans le liquide amniotique ou dans la circulation fœtale. Cette différence de la concentration peut sans doute rendre compte de l'absence de modification de l'histogénèse sexuelle des fœtus mâles pendant la différenciation sexuelle normale. Ainsi un des principaux arguments de la théorie monhormonique perd beaucoup de sa valeur (1).

D'autre part, le fait indéniable qu'il existe normalement des substances œstrogènes dans la circulation des fœtus mâles semble indiquer que leur concentration est inférieure au seuil de réaction des canaux de Müller à ces hormones; et ce seuil est probablement assez élevé.

Enfin, il est également possible qu'un « mécanisme de défense » ait été élaboré par les fœtus des Mammifères, vis-à-vis de l'introduction d'une quantité d'une hormone hétérologue, supérieure au seuil de réaction des ébauches de leurs voies génitales (et en particulier vis-à-vis des quantités élevées de substances œstrogènes présentes dans la circulation maternelle). Un tel mécanisme, s'il existe, doit fonctionner entre des limites définies, assez étroites. L'hormone hétérologue peut en effet pénétrer jusqu'à une certaine concentration (inoffensive) dans les fœtus; et d'autre part il est certain que, comme le montrent nos expériences, des doses élevées de substances œstrogènes inhibent ce fonctionnement présumé, et que tout se passe comme si un tel mécanisme n'existait pas.

La nature de ce mécanisme que nous sommes conduits à envisager, reste d'ailleurs énigmatique. GREENE, BURRIL et IVY faisant re-

(1) Notons ici que l'argument correspondant de WIESNER, qui dit que la différenciation sexuelle femelle des rates castrées à la naissance peut s'effectuer en l'absence de toute hormone ovarienne est tout autant sujet à caution : l'auteur ne semble pas avoir tenu compte dans son raisonnement d'une part, du fait, mis en évidence par de nombreux expérimentateurs, que les hormones ovariennes de la mère passaient dans le lait avec une grande facilité, et d'autre part de la contribution possible des glandes surrénales à une libération de substances œstrogènes.

marquer que les fœtus sont exposés à l'action des hormones génitales de la mère, admettent un « mécanisme inhibiteur » de l'effet d'une hormone par l'hormone hétérologue (1939) : « If these maternal hormones reach the fetus in concentration sufficient to effect changes in the differentiating structures, it is probable that the stimulating effect of one sex hormone on a certain structure may be counterbalanced by the inhibiting influence of the other sex hormone and vice versa. This would imply that normally the maternal hormones are sufficiently balanced during pregnancy so that neither has an effect on the normal sexual development of the embryo ».

Une telle interprétation paraît peu vraisemblable ; nous avons vu que l'injection de fortes doses d'œstradiol (14 mgr.) à la souris gestante n'inhibe pas le développement des canaux de Wolff provoqué chez les fœtus femelles par l'injection simultanée de 15 mgr. de propionate de testostérone. Il n'est pas établi qu'une quelconque des hormones génitales, puisse avoir un effet inhibiteur direct sur le développement d'une des *voies génitales* hétérologues des fœtus.

C. — Les différentes étapes de l'évolution des voies génitales des embryons et leur déterminisme.

L'étude de l'action des hormones génitales que nous avons effectuée, ne porte que sur une période limitée du développement des voies génitales de l'embryon. Diverses opinions ont été émises et quelques expériences réalisées, qui concernent le déterminisme des processus réglant les étapes successives de l'évolution des canaux de Wolff et de Müller des embryons de Mammifères et plus généralement des Vertébrés. Nous les examinerons brièvement ici en les confrontant avec nos observations personnelles.

Il est généralement admis que c'est à la mise en œuvre d'un mécanisme d'induction qu'est due la formation, l'édification des canaux de Wolff et de Müller ; ces canaux, une fois totalement édifiés comme un organe somatique, deviennent ensuite caractères sexuels et entrent sous la dépendance des sécrétions des glandes génitales embryonnaires. La gonade libère une substance entraînant l'évolution des voies homologues ; la régression de la voie

génitale hétérologue résulterait de l'absence de la sécrétion sexuelle nécessaire à son développement.

En ce qui concerne la première étape de ce développement, nous n'avons que peu de données expérimentales ; cependant GAARENSTROOM J. H. a montré (1939), chez l'embryon de poulet, que le mécanisme d'induction réalisant la formation du canal de Müller pouvait être perturbé par une action hormonale œstrogène : l'injection précoce (avant le 4^e jour) de 1.500 γ d'androstérone ou de dehydroandrostérone, prévient la formation des canaux de Müller chez la plupart des embryons ; une des interprétations de ce résultat, avancées par cet auteur, est la suivante : « the inductive steroid, necessary for creating the müllerian duct is probably formed by a specific fermentative process. One or more of the resulting products of this process may have a chemical composition like male sex hormones. As soon as one of the resulting products circulate in sufficient quantity, as can be brought about possibly by injection of androsterone or dehydro-androsterone, the reaction will suffer obstruction in its final stage, the consequence being that the inductive steroid is not formed »...

C'est là un résultat expérimental extrêmement important qui représente la première réalisation de l'inhibition du développement d'une voie génitale embryonnaire.

Nos expériences ont porté sur la deuxième étape de l'évolution des voies génitales de l'embryon, la « phase sexuelle » proprement dite. Nous sommes arrivés à la conclusion qu'une action hormonale pouvait déterminer l'évolution des canaux de Wolff et de Müller pendant cette période du développement ; sans écarter la possibilité d'intervention d'autres facteurs (en particulier pour rendre compte de l'inégalité de croissance ou de régression qui s'observe, suivant les régions, dans les canaux de Wolff ou de Müller) nous pensons que ce phénomène hormonal représente dans nos expériences le facteur essentiel du développement des canaux génitaux qui résulte de notre intervention. Cependant rien ne nous autorise à identifier ces agents hormonaux aux facteurs responsables du développement normal des voies génitales et d'ailleurs des vues quelque peu différentes ont été émises par différents auteurs, à la suite d'expériences réalisées principalement chez les Oiseaux ; nous devons les examiner ici :

WOLFF E. et KANTOR S. après avoir détruit par irradiation loca-

lisée l'ébauche de l'hypophyse de l'embryon de poulet âgé de 36 à 48 heures constatent (1937) chez les cyclopes ou les triocéphales ainsi obtenus que les « glandes génitales ont la même constitution et la même structure que celles des embryons normaux » et que de plus « la différenciation sexuelle des conduits génitaux se fait dans les mêmes conditions que chez l'embryon normal ». FUGO W. N. et WITSCHI E. arrivent à la même conclusion, après l'ablation chirurgicale du primordium de l'hypophyse chez les embryons âgés de 33 à 36 heures (1938). Cependant, dans une étude plus récente, FUGO W. N. montre (décembre 1939) que si le développement des différents organes semble être au début absolument indépendant de l'hypophyse, dans le développement ultérieur, l'absence de l'hypophyse retentit sur le développement des gonades : « It also seems that abnormalities of testicular and ovarian development are due to the absence of gonadotropic hormones... The testes do not develop normal amounts of intertubular material and show small under developed seminiferous tubules. The left ovary is deficient in cortical development. The right ovary is apparently unaffected ». Dès lors l'auteur se demande s'il n'a pas ainsi supprimé le fonctionnement de ces glandes et provoqué une « castration physiologique » de l'embryon : « It is doubtful if gonads of experimentals release appreciable amounts of sex hormones » et ceci le conduit à présenter la conception suivante — qui paraît tout au moins prématurée — : « Since the gonoducts are found in a normal condition in the absence of the pituitary, their sexual differentiation does not seem to be under hormonal control » (FUGO 1939).

Cette conclusion assez surprenante doit cependant être rapprochée d'une interprétation, que propose GAARENSTROOM J. H., des processus qui sont à l'origine du développement des canaux de Müller du poulet. Se basant sur l'existence de l'asymétrie des gonades (correspondant à une asymétrie du développement des canaux de Müller à partir du 9^e jour) d'une part, sur le fait que la persistance du canal de Müller droit est en relation avec la quantité de tissu ovarien obtenu expérimentalement d'autre part, cet auteur écrit : « We can therefore take for granted that ovarian tissue is responsible for the persistence of the duct or at least has some sort of stimulating effect. In what manner the ovary act ? The function is apparently local, it being confined to the right mullerian duct of the normal chick. This process brings to our minds the phenomenon

of induction even though the question in this case is not so much that of an organ being created, but of its atrophy being warded off. The appropriate term for this may be *parainduction* » (1).

En admettant ce mécanisme d'induction on peut alors concevoir, puisqu'il ne s'agirait plus de corrélations hormonales, que la gonade puisse libérer sa substance inductrice en l'absence de l'hypophyse. Le rôle stimulant des substances œstrogènes injectées, serait alors dû à une action inductrice faible, mais propre à ces substances : « In the entire or partial absence of atrophy of the right duct after treatment with large quantities of œstradiol benzoate, we have an argument that the inductive substance produced by the ovary, possesses œstrogenic qualities. The large quantities of œstradiol benzoate, in our opinion, replace the local function otherwise exercised by an ovary ».

Aussi surprenantes que puissent paraître actuellement ces conclusions nous ne pouvons cependant méconnaître leur intérêt ; les expériences réalisées par ces auteurs indiquent que nous devons être extrêmement prudents dans l'interprétation des effets que produisent les agents hormonaux dans la différenciation sexuelle des voies génitales des embryons. Tant que nous ne connaissons pas le sort exact des substances hormonales introduites dans l'organisme embryonnaire, les transformations qu'elles sont susceptibles de subir, nous ne pourrions pas établir d'une façon définitive la chaîne des processus qui conduisent à la stimulation des voies génitales.

Après l'examen des facteurs qui entrent en jeu dans la stimulation des voies génitales, le problème que pose la régression et la disparition des voies génitales hétérologues dans un embryon de sexe donné, doit être abordé. L'absence de la sécrétion sexuelle convenable suffit-elle à expliquer la dégénérescence complète d'un

(1) Le mécanisme postulé serait le suivant : « In this case therefore the ovary is supposed to generate such a substance, perhaps œstrone, because of its steroid-like character. The influence of this substance does not extend to the right duct, a fact which may be explained by the distance that has to be covered. In the vicinity of the left ovary the inducing substance will concentrate and so prove capable of maintaining the left mullerian duct ; further away on the right side, this concentration is insignificant hence the atrophy of the right duct. Still this weak concentration apparently possesses the faculty of retarding the atrophy, for the eighteen day the caudal part of the duct in the female embryo is still visible while the male embryo has already lost the duct on both sides » (GAARENSTROOM, 1939).

canal de Müller ou d'un canal de Wolff ? Certains auteurs ne l'admettent pas, postulant que l'organe une fois édifié devrait persister en dehors de toute influence hormonale, dans un état rudimentaire, indifférencié, du « type castrat ». Il est certain que l'ablation des gonades de l'embryon, à un stade précoce de son développement, devra être réalisée pour apporter une solution à ce problème ; en l'absence de données expérimentales, nous nous contenterons d'examiner brièvement les mécanismes postulés par différents auteurs pour rendre compte de cette régression.

Plusieurs expérimentateurs admettent que les deux hormones sexuelles (mâle ou femelle) sont capables de provoquer la régression des voies génitales hétérologues. A la suite de ses recherches sur le *free-martin* BISSENETTE T. H. écrit (1938) : « There is evidence, however that the male hormone is not only an inhibitor of the development of the secondary sex cords and Müllerian ducts, but also that it is an active agent contributing to degeneration when they are already present ». Dans sa « théorie monhormonique » WIESNER B. P. admet (1934) que l'hormone mâle pourrait provoquer la dégénérescence des canaux de Müller ou que ceux-ci dégénèrent à cause de la constitution mâle de leurs éléments, constitution qui n'est pas compatible avec leur destinée : « Whether the male's Müllerian ducts are destroyed by male hormone or because of the male constitution of their elements cannot be deduced as yet ». Le second mécanisme rendrait compte, d'une façon analogue, de la régression des canaux de Wolff chez la femelle : « The genetic constitution of the somatic cells of the zygotic female is sufficient to invoke their female differentiation. The factors determining femininity become active directly in the somatic cells instead of expressing themselves via the gonad, they incite the development of the Müllerian ducts... they may also be sufficient to effect the involution of the Wolffian system ».

L'idée d'une hormone antagoniste inhibant non seulement le développement d'un organe embryonnaire, mais provoquant la disparition de cet organe, a été émise par plusieurs expérimentateurs à la suite de leurs recherches sur la féminisation des embryons mâles de poulets par une action œstrogène ; de même, JUHN M. et GUSTAVSON R. G. ayant observé la persistance de rudiments de canaux de Müller chez le poulet mâle écrivent : « It seems entirely reasonable to believe that rudiments persisting beyond the period

in development when involution normally occurs, will no longer be exposed to regressive influences and therefore the basis is laid for hermaphrodite conditions in the ducts of the adult » (1932).

Nous avons recherché, chez l'embryon de souris, l'existence de ces influences inhibitrices ou régressives. Nous avons effectivement observé que l'injection d'œstradiol à la souris gestante provoquait, en même temps que le développement des canaux de Müller des embryons mâles, la régression et l'inhibition du développement des canaux de Wolff et des glandes annexes (1939). Mais nous avons montré ultérieurement (1940) que lorsque les mêmes quantités d'hormone œstrogène étaient injectées simultanément avec des doses comparables d'hormone androgène, les canaux de Wolff persistaient et les glandes annexes étaient fortement développées. Ainsi il ne semble pas que ce soit la présence de l'hormone œstrogène qui entraîne, par une action directe sur leurs cellules constituant, la régression des canaux de Wolff. Nous pensons qu'un *effet inhibiteur direct* d'une hormone génitale de type sexuel donné, sur les voies génitales hétérologues d'un embryon *n'existe pas*. L'inhibition observée résulte vraisemblablement d'un mécanisme indirect, de la suppression de la libération des substances qui normalement provoquent l'évolution des voies génitales. La même conclusion paraît devoir s'appliquer à la classe des Oiseaux (RAYNAUD A. 1940).

Si ces résultats expérimentaux n'apportent pas encore la solution de tous les problèmes posés par la recherche du déterminisme de l'évolution et de la régression des canaux de Wolff et de Müller de l'embryon, ils permettent cependant d'écarter certains des processus proposés à la suite de considérations purement théoriques et de restreindre le champ des possibilités.

* * *

Comme conclusion générale de la discussion que nous avons entreprise, du rôle possible des hormones génitales de l'adulte dans la différenciation sexuelle des voies génitales des embryons, on peut seulement écrire à l'heure actuelle : les substances embryonnaires qui normalement assurent l'évolution des voies génitales de l'embryon des Mammifères, ont très vraisemblablement des propriétés physiologiques voisines des propriétés des hormones androgènes et

œstrogènes trouvées chez l'adulte : une théorie postulant l'entrée en jeu d'une substance « mâle » pour assurer la différenciation sexuelle mâle et d'une substance « femelle » pour assurer la différenciation sexuelle femelle, paraît actuellement rendre compte de la façon la plus satisfaisante des différents faits connus.

Les effets complexes que l'on observe dans les expériences d'intersexualité sont sans doute dus à l'intervention d'autres hormones ou de facteurs insoupçonnés compliquant l'interprétation des résultats ; ils ne sont cependant pas suffisants pour que nous considérions que la théorie dihormonique n'est plus en mesure d'expliquer les résultats acquis.

Cependant, GREENE, BURRILL et IVY présentent (1939) une vue légèrement différente : « Adherents of the di-hormonic theory assume that normal male development is due to male hormone alone. If such were the case, the effect of an excessive amount of estrogen on the genetic female would be, at most, a hyperfeminization or advance in sexual development over that of the normal development » ; et les auteurs admettent alors que plus d'une hormone est nécessaire pour assurer la différenciation sexuelle d'un embryon d'un sexe donné : « That both androgens and estrogens influenced sexual development is probably true. *That normal development in each sex is due solely to the specific hormone for that sex does not seem reasonable* ». Ainsi est édifiée une « théorie plurihormonique » de la différenciation sexuelle. Bien qu'une telle théorie ne nous paraisse pas devoir être nécessairement postulée à l'heure actuelle, il est extrêmement difficile de se prononcer sur le nombre des facteurs entrant en jeu pour réaliser la différenciation sexuelle de l'embryon.

Toutes ces considérations théoriques, déductions et hypothèses, basées sur les quelques faits actuellement connus, seront sans doute extrêmement simplifiées le jour où les effets de la castration précoce de l'embryon des Mammifères seront connus : et dans le cas où la traversée placentaire des hormones génitales de la mère rendrait cette opération inefficace ou ses conséquences illusoires, d'autres méthodes expérimentales permettront, nous en avons la conviction, d'apporter une réponse précise aux questions qui se posent : il est possible que l'investigateur soit obligé d'avoir recours à l'étude du développement *in vitro* des différentes parties du tractus génital de l'embryon (voies génitales, ébauche indifférenciée du sinus uro-génital).

Cette méthode de culture des organes génitaux (dont la technique a déjà été appliquée à l'étude du développement de la gonade de l'adulte) pourra vraisemblablement à elle seule libérer l'expérimentateur de toutes les causes d'erreur qui s'introduisent dans les expériences réalisées sur le fœtus *in utero*. Ces causes d'erreur, ces facteurs secondaires sont multiples ; nous en connaissons quelques-uns à l'heure actuelle (traversée placentaire des hormones, sécrétions anormales des gonades de la mère ou du fœtus, libération d'hormones génitales par les surrénales, transformations au cours du métabolisme de ces substances, d'une hormone injectée en une substance différente homologue ou hétérologue, etc...). Plusieurs nous sont sûrement encore inconnus.

Au milieu de ce faisceau d'actions primaires et secondaires, dont les effets se superposent, s'entrecroisent, ou tendent à s'annuler, l'expérimentateur ne peut, à l'heure actuelle, tirer une interprétation correcte des faits observés. Aussi est-ce vers ces nouvelles techniques expérimentales que doivent, désormais, tendre tous ses efforts. Progressivement, la signification des résultats acquis apparaît plus claire, à mesure que les observations s'accumulent et nous terminerons ce chapitre sur la sage conclusion de GREENE, BURRILL et IVY : « When sufficient and complete experimental evidences is at hand, the explanation of hormonal actions in normal sexual differentiation will probably be self-evident ».

Résumé.

Une substance androgène détermine le développement des canaux de Wolff chez les embryons de souris de sexe femelle ; une substance œstrogène détermine le développement des canaux de Müller des fœtus mâles. Rien ne nous autorise à identifier les agents responsables de la différenciation sexuelle normale des voies génitales embryonnaires, aux substances androgènes ou œstrogènes que nous injectons dans nos expériences. Il est cependant vraisemblable que ces agents embryonnaires ont, en commun avec les hormones génitales de l'adulte, un certain nombre de propriétés physiologiques.

Un mécanisme mettant en jeu une substance sexuelle mâle intervenant chez les fœtus mâles pour assurer le développement du

système wolffien et une substance sexuelle femelle intervenant chez les foetus femelles pour provoquer le développement du système müllérien est actuellement celui qui rend compte, de la façon la plus satisfaisante, des différents résultats obtenus. La théorie monhormonique de la différenciation sexuelle doit être abandonnée.



CHAPITRE III

L'évolution du sinus uro-génital. Ses réactions aux hormones génitales.

L'évolution morphologique que subit le sinus uro-génital, au cours de la différenciation sexuelle normale des embryons de souris, a été étudiée dans la première partie de ce travail. Les modifications de cette histogénèse, provoquées par l'action des hormones génitales, ont été examinées dans les chapitres I, II et III de la première partie de cet exposé. Il convient de rassembler maintenant les divers résultats obtenus et décrits, jusqu'ici, dans des chapitres distincts. En rapprochant ces observations qui ont été faites séparément, nous pourrons les confronter, ce qui nous permettra de dégager, dans une vue d'ensemble, les diverses potentialités réactionnelles de l'ébauche indifférenciée du sinus uro-génital. La nature des substances qui déterminent ces réactions et leur spécificité sera alors examinée ; nous serons ainsi amenés à entrevoir quels sont les agents qui, au cours de la différenciation sexuelle normale, concourent à la réalisation de l'histogénèse de cette région de l'appareil génital. Nous serons alors à même de saisir la signification des imperfections et des anomalies que l'on observe à l'état spontané dans ces organes, malformations dont l'origine réside dans une intervention tardive ou en concentration insuffisante, de certaines substances hormonales homologues ou dans la présence d'hormones hétérologues. Enfin, la démonstration de l'action proliférative qu'exerce, sur le sinus uro-génital des embryons de sexe mâle, une hormone œstrogène, nous permettra d'apporter une base expérimentale à l'interprétation embryologique des « réactions paradoxales » de type vaginal observées chez les Mammifères mâles.

Nous avons décrit, au cours des chapitres précédents, deux

types de réaction dont le sinus uro-génital était le siège : des réactions d'ordre topographique d'une part, des réactions aboutissant à une transformation histologique de sa paroi épithéliale de l'autre. Nous examinerons successivement ces deux sortes de réaction.

I. — Les transformations, d'ordre topographique, du sinus génital.

A) *Au cours de l'histogenèse normale.*

L'évolution que subit le sinus uro-génital au cours de la différenciation sexuelle normale des embryons a été examinée en détail dans un autre travail ; indifférencié encore au 14^e ou même au 15^e jour de la vie embryonnaire, donc identique dans les deux sexes à ce stade de développement, le sinus va subir, au dix-septième jour environ, une évolution divergente suivant le sexe, et produire à partir de cette ébauche commune un urètre mâle, ou un vagin et un urètre femelle :

Chez le mâle, le sinus uro-génital s'allonge, prend la forme d'un cylindre légèrement aplati dorso-ventralement, de section transversale ovale. Aucun cloisonnement n'intéresse sa lumière ; un canal uro-génital indivis (urètre mâle) prend ainsi naissance.

Chez la femelle, au contraire, par rapprochement de ses bords latéraux, un cloisonnement se produit à l'intérieur de sa paroi dorsale, et isole, progressivement de bas en haut, deux régions dans le sinus primitivement indivis : une région antérieure urétrale ; une région dorsale, vaginale.

Au cours de cette histogénèse les dérivés du sinus subissent également des modifications topographiques : chez le mâle, les cordons du sinus allant à la rencontre des canaux de Müller se fusionnent dans leur partie supérieure pour constituer l'utricule prostatique. Cette structure prend aussi naissance chez la souris femelle (nous l'avons retrouvée chez plusieurs nouveau-nés) ; mais, dans la plupart des cas, le mouvement de cloisonnement du sinus entraîne la fusion complète des deux cordons et c'est alors un cordon unique, massif cellulaire à peu près cylindrique, qui va se raccorder sans bifurcation avec la partie dorsale du sinus qui vient de s'isoler en canal vaginal.

Enfin, dans les derniers jours de la vie fœtale, des bourgeonne-

ments des parois du sinus donnent naissance aux ébauches des différents lobes prostatiques. Celles-ci se développeront chez les embryons de sexe mâle, resteront à l'état rudimentaire chez ceux de sexe femelle.

B) *Au cours des modifications de la différenciation sexuelle provoquées par l'action des hormones génitales.*

L'injection d'une hormone mâle, soit directement dans le fœtus (propionate de testostérone), soit à la mère en gestation (divers composés androgènes) inhibe le cloisonnement du sinus uro-génital des embryons femelles de souris (RAYNAUD, 1937). La portion dorsale du sinus ne s'isole pas en portion vaginale. Le vagin fait donc défaut chez ces femelles masculinisées, chez lesquelles un canal uro-génital *indivis*, c'est-à-dire un urètre mâle typique, s'est constitué.

L'injection d'une hormone œstrogène (dipropionate de l'œstradiol, dihydrostilbœstrol) à la souris en gestation détermine le cloisonnement du sinus uro-génital des embryons de sexe mâle : par rapprochement de ses parois latérales, le sinus se divise en une portion antérieure urétrale et une portion dorsale vaginale semblable à celle des fœtus femelles (RAYNAUD 1939, 1941).

Les dérivés du sinus subissent également une déviation de leur histogénèse normale sous l'influence hormonale : l'hormone mâle (propionate de testostérone et dérivés de l'androstérone) influence l'évolution des cordons du sinus allant à la rencontre des voies génitales : leur soudure partielle dans leur portion supérieure donne naissance, chez ces femelles masculinisées, à un utricule prostatique aussi bien développé que celui du mâle ; ce résultat est la conséquence de l'arrêt de la fusion de ces cordons ; l'absence du cloisonnement du sinus entraîne la persistance de cet utricule qui, normalement, ne représente qu'un stade provisoire, transitionnel, de la morphogénèse du vagin chez la femelle normale. Les hormones œstrogènes influencent également l'évolution de ces cordons qui subissent, sous son action, un développement considérable ; mais ici les modifications de structure topographique se compliquent, par suite des transformations histologiques qui prennent naissance au niveau des éléments constitutifs de ces formations : l'hypertrophie observée est d'ailleurs, peut-être, la conséquence de la proli-

fération cellulaire consécutive à l'injection œstrogène. C'est sans doute ce phénomène, dû à une action hormonale brutale, qui masque l'effet véritable de l'hormone et ne permet pas la réalisation du type sexuel femelle pur de cette région. D'ailleurs, nous avons vu que deux réactions hormonales différentes se superposaient et interféraient dans la réalisation de l'histogénèse du sinus des embryons femelles, nés de mères ayant reçu du dipropionate d'œstradiol pendant la gestation. A côté de l'action de l'hormone femelle, on peut déceler des manifestations qui paraissent relever d'une activité androgène (inhibition du cloisonnement de la partie supérieure du sinus par exemple). Il est donc difficile d'établir quelle est la part exacte qui relève de l'activité de l'hormone œstrogène dans ces transformations. Il faut aussi tenir compte, dans l'interprétation des résultats, que nous étudions l'action des hormones génitales sur des embryons déjà soumis à une ou plusieurs actions hormonales, faibles sans doute vis-à-vis des quantités hormonales injectées, mais non négligeables (hormones du fœtus ou de la mère).

Ce cas complexe mis à part, les deux effets absolument constants et exempts de complications secondaires de l'hormone mâle d'une part sur le sinus des embryons femelles, de l'hormone œstrogène d'autre part sur le sinus des embryons mâles, nous autorisent à formuler la conclusion suivante : *les mouvements morphogénétiques qui, par rapprochement des parois latérales du sinus entraînent son cloisonnement et donnent naissance au vagin et à l'urètre de la souris femelle, peuvent être inhibés chez les embryons femelles par une action hormonale androgène ou au contraire déterminés chez les embryons mâles par une action hormonale œstrogène.*

C'est là un nouvel aspect de l'action morphogène des hormones génitales, très différent de celui de l'action simplement stimulatrice ; il ne s'agit plus ici, en effet, d'une stimulation du développement de structures rudimentaires ou d'ébauches latentes comme c'était le cas pour les voies génitales ou les glandes annexes de l'embryon ; ce sont de véritables mouvements tissulaires qui sont déclenchés ou inhibés par ces actions hormonales.

L'étude histologique nous montre que le cloisonnement du sinus, provoqué par l'action hormonale, se fait suivant des processus fondamentalement semblables à ceux qui concourent au cloisonnement du sinus des embryons femelles pendant l'embryogénèse normale. Cette observation nous conduit à rapprocher les agents de cette

histogénèse provoquée et de l'histogénèse normale. Sans que nous puissions apporter la preuve de l'identité des deux agents en cause, il paraît néanmoins très vraisemblable que c'est une substance ayant des propriétés physiologiques voisines de celles des composés œstrogènes, qui intervient, chez les fœtus femelles, pour déterminer le cloisonnement du sinus. L'absence de cette substance chez le mâle (ou la présence de l'hormone mâle embryonnaire présumée), permettent d'interpréter inversement l'absence du cloisonnement du sinus, c'est-à-dire la formation d'un urètre mâle au cours de la différenciation sexuelle des embryons de sexe masculin.

De même, il est vraisemblable que ce sont de tels mouvements, dirigés par des actions hormonales, qui sont normalement à la base des histogénèses divergentes conduisant d'une part à la formation de l'utricule prostatique du mâle, d'autre part à celle d'un cordon homologue, mais en général non bifurqué, chez la femelle. C'est la connaissance de ces mouvements et de leur cause hormonale qui permettent seules d'interpréter ces aspects morphologiques très particuliers de l'embryogénèse normale et d'établir, d'une façon précise, les homologies entre l'utricule prostatique du mâle et le cordon cellulaire *indivis* ou *bifurqué* qui fait suite aux extrémités inférieures des canaux de Müller, chez la femelle.

Nous rappellerons ici que c'est cette partie du sinus uro-génital (où viennent s'aboucher, dans sa paroi dorsale, les cordons allant à la rencontre des voies génitales), qui subit le plus facilement des modifications de sa structure topographique ; par sa plasticité à l'action modelante des hormones, elle constitue pour l'expérimentateur un réactif extrêmement sensible aux influences androgènes ou œstrogènes.

Nous classerons, dans ce paragraphe consacré à l'étude des transformations topographiques, la prolifération des glandes annexes de type mâle, à partir de la paroi du sinus uro-génital, que produit une hormone androgène chez les embryons femelles, et l'inhibition de cette prolifération produite par une hormone œstrogène, chez les embryons mâles. Ici aussi, il paraît extrêmement vraisemblable que c'est une hormone androgène qui normalement, « provoque le développement » des ébauches prostatiques du sinus. Le fait que ces ébauches existent à un certain stade chez les embryons des deux sexes et qu'elles occupent des positions rigoureusement

constantes semble indiquer que d'autres facteurs sont en cause dans leur édification (1).

Cet examen d'ensemble, des modifications topographiques du sinus uro-génital sous l'action hormonale, nous conduit donc à postuler l'intervention d'agents de même nature pendant la vie embryonnaire normale. L'étude embryologique nous a indiqué que l'histogénèse sexuelle du sinus ne prend naissance que dans les derniers stades de la vie intra-utérine ; l'étude expérimentale nous a indiqué, parallèlement, que c'était pendant cette période que les hormones injectées manifestaient leur action sur le sinus (l'injection au 16^e jour est encore efficace). Ceci correspond à une période où les glandes génitales sont sexuellement différenciées et où elles élaborent vraisemblablement des sécrétions à action morphogène. Tout concourt pour que nous voyons, dans ces sécrétions présumées des glandes génitales, les agents de la différenciation sexuelle normale du sinus uro-génital. Ces considérations nous conduisent donc, à leur tour, à envisager la nature des substances sécrétées par les gonades : nous ne pouvons préciser ni la constitution, ni le mécanisme d'action de ces sécrétions ; mais les expériences que nous avons réalisées et dont nous venons d'exposer les résultats, nous indiquent que la ou les substances, vraisemblablement d'origine testiculaire, qui sont libérées chez l'embryon mâle, et qui déterminent la formation d'un urètre mâle, sont des substances ayant des propriétés physiologiques voisines de celles des substances androgènes que l'on trouve chez l'adulte — (sans que nous puissions décider seulement si elles ont une constitution chimique voisine de ces substances). De même, chez la femelle, c'est vraisemblablement une substance d'origine ovarienne, possédant des propriétés voisines de celles des substances œstrogènes, qui détermine la formation de l'urètre et du vagin. Mais rien ne nous autorise à admettre une analogie de structure chimique entre cette substance présumée et les corps œstrogènes que nous utilisons dans nos expériences. D'ailleurs l'étude expérimentale nous a montré que des composés chimiques définis tels que l'œstradiol et le dihydrostil-

(1) Il convient de remarquer que nous n'avons pas trouvé, chez l'embryon femelle, l'ébauche des glandes coagulantes. Mais celles-ci prennent naissance, chez l'embryon mâle, à partir de simples saillies de la paroi du sinus, beaucoup moins bien individualisées que les bourgeons prostatiques proprement dits ; il se peut qu'elles soient si peu marquées chez les femelles qu'elles passent inaperçues.

bœstrol, dont la formule développée, la configuration stéréochimique qui en sont données, sont très différents, ont cependant la même action sur le sinus uro-génital dont ils déterminent tous deux le cloisonnement ; cette action est commune à une série de corps différents, mais qui possèdent tous des propriétés œstrogènes (définies sur le vagin de la femelle adulte castrée). Il est donc extrêmement difficile de préjuger, d'après les résultats obtenus actuellement, de la nature et du mode d'action des agents de la différenciation sexuelle normale ; ces difficultés d'interprétation sont d'autant plus grandes que, mis à part le cas du propionate de testostérone, nous n'avons pas encore réussi à obtenir des modifications de l'histogénèse normale par injection directe des autres hormones dans l'embryon. Entre l'injection hormonale faite à la mère et l'effet produit chez l'embryon peuvent donc s'intercaler des réactions intermédiaires. Ainsi, tant que l'expérience d'ablation des glandes génitales de l'embryon n'aura pas été réalisée, et ses effets exactement contre-balancés par introduction directe de certaines substances, les considérations que nous venons d'exposer conserveront un caractère purement théorique.

L'étude des réactions topographiques du sinus uro-génital aux actions hormonales, nous a permis de réaliser expérimentalement toute la série des types de structure intermédiaires entre le type mâle et le type femelle purs ; des transformations incomplètes, limitées, de l'ébauche du sinus, donnent ainsi naissance à des organes véritablement intersexuels : une dose insuffisante d'hormone œstrogène provoque seulement le développement d'une mince ébauche de cordon vaginal sur la face postérieure de l'urètre des embryons mâles. Des ébauches vaginales plus développées prennent naissance sous l'action de doses plus fortes. Les types morphologiques ainsi obtenus peuvent être mis en série progressive. De même, l'action androgène peut inhiber à des degrés divers le cloisonnement du sinus des embryons femelles ; la réduction progressive de la portion vaginale suit l'accroissement de la dose d'hormone injectée. On obtient ainsi la série inverse des types morphologiques réalisés chez les mâles dont les mères ont reçu des doses de plus en plus fortes d'hormone femelle. Les photographies de la planche VIII mettent bien en évidence les stades successifs des transformations obtenues.

Toutes ces déviations provoquées de l'histogénèse normale per-

mettent d'apercevoir la signification et de comprendre le mécanisme de la réalisation des nombreuses anomalies « spontanées » que l'on a décrit chez beaucoup de Mammifères, nouveau-nés ou adultes, et en particulier chez la Femme et chez l'Homme. En nous limitant ici à celles qui dérivent du développement anormal du sinus, nous rappellerons que les plus fréquentes consistent en la présence d'un vagin rudimentaire chez le mâle ou l'absence de vagin chez la femelle, la persistance ou l'oblitération plus ou moins incomplète de l'ouverture uro-génitale, etc.. Ces cas correspondent aux types intermédiaires, aux structures intersexuelles que nous avons décrites ci-dessus. Les traités d'anatomie ou de tératologie sexuelle abondent d'exemples, de descriptions de ces types, sous l'appellation presque toujours erronée « d'hermaphrodisme ».

Toutes ces malformations, notre étude l'indique, relèvent d'une anomalie de caractère hormonal, intervenue pendant le stade de l'indifférenciation sexuelle de cette région du tractus uro-génital de l'embryon. L'hormone homologue peut n'avoir agi qu'en concentration insuffisante au moment où un stimulus plus intense était nécessaire, ou bien elle est intervenue tardivement. Mais c'est vraisemblablement à la présence d'une hormone hétérologue, dans un sexe donné, que l'on doit attribuer les modifications de l'histogénèse de cette région. Quant à l'origine de cette intervention hormonale, nous pensons que l'on doit la rechercher plus souvent chez la mère que chez le fœtus lui-même ; les hormones androgènes et œstrogènes existent en quantité importante dans la circulation maternelle pendant la gestation ; si la concentration de l'une d'entre elles atteint une valeur anormale, sa traversée placentaire, qui est toujours possible, entraînera vraisemblablement, dans le fœtus de sexe opposé, la série des anomalies du sinus uro-génital que nous avons obtenue chez la souris. La production d'une quantité anormale de l'une des deux hormones génitales peut relever de sources multiples : hypersécrétion des glandes génitales, des surrénales de la mère ou du fœtus, transformation, au cours d'un métabolisme anormal, d'une hormone génitale d'un type sexuel en une hormone du type opposé. Dans la plupart de ces cas, la morphologie des glandes génitales du fœtus n'est pas modifiée et ce n'est qu'exceptionnellement que de telles anomalies de cette région du tractus génital sont liées à un état bisexuel, véritablement hermaphrodite, des glandes génitales du fœtus.

Nous avons réservé pour la fin de ce paragraphe, l'examen des modifications de l'histogénèse du sinus uro-génital provoquées par l'action combinée des hormones androgène et œstrogène. Les faits qui ont été exposés jusqu'ici montrent que ces deux catégories de substance ont, sur le sinus, des effets opposés. Le problème se posait donc de savoir comment allait réagir l'ébauche indifférente de l'organe aux deux stimuli opposés auxquels l'expérimentation allait la soumettre. La réponse suivante peut actuellement être donnée à cette question : tout se passe comme si une hormone dominait quantitativement l'autre ; celle qui a la prépondérance détermine alors l'évolution du sinus uro-génital conformément à son type sexuel.

Nous avons indiqué dans le tableau n° X (page 174) l'effet combiné des hormones génitales sur la réalisation du type sexuel topographique du sinus uro-génital. Sa lecture permet de se rendre compte du phénomène de dominance hormonale qui se manifeste et varie avec les proportions relatives des substances injectées.

* * *

Les observations et les résultats expérimentaux que nous venons de rapporter sont basés sur l'étude des embryons de souris. Nous rappellerons, en terminant, que cette action morphogène des hormones génitales sur l'ébauche indifférenciée du sinus uro-génital, a été également mise en évidence chez d'autres Mammifères : DANTCHAKOFF V. (1936, 1937) a montré que le propionate de testostérone, injecté directement dans l'embryon femelle de Cobaye, déterminait la formation d'un urètre mâle. GREENE R.-R., BURRILL M.-W., IVY A.-C. ont montré (1937, 1938, 1939) que l'injection d'une hormone mâle à la rate en gestation déterminait l'inhibition du cloisonnement du sinus uro-génital des embryons femelles et que l'injection d'une hormone œstrogène provoquait la formation d'un vagin chez le mâle. Bien que le modelage du sinus par action hormonale n'ait pas été systématiquement étudié chez le Rat et le Cobaye, et qu'en particulier ces auteurs n'aient pas mis en évidence la possibilité de déviation hormonale de l'histogénèse des dérivés du sinus, il paraît très vraisemblable que les conclusions auxquelles nous a conduit l'étude de la Souris sont applicables à ces animaux et, sans doute, à l'ensemble des Mammifères Euthériens.

II. — Transformations histologiques de la paroi épithéliale du sinus uro-génita .

Les modifications de structure topographique du sinus uro-génital, déterminées par une action hormonale, s'accompagnent — au moins dans le cas des hormones œstrogènes — de modifications importantes de la structure histologique de l'épithélium du sinus. Ces transformations morphologiques, que subissent les éléments constitutants du sinus sous cette action, ont été décrites dans le chapitre II de la deuxième partie de ce travail. Aussi insisterons-nous ici surtout sur leur intérêt théorique. Cette observation d'une métaplasie épithéliale prenant naissance dans la paroi du sinus sous un stimulus œstrogène a, en effet, une très grande valeur explicative ; elle apporte la première base expérimentale à toute une série d'hypothèses élaborées pour rendre compte des réactions paradoxales de type vaginal observées chez les souris mâles adultes œstrinisées.

A) *Action des hormones androgènes.*

Au cours de l'étude de l'appareil génital des souris nées de mères ayant reçu des doses variables de propionate de testostérone pendant la gestation, nous n'avons pas observé de modifications de la structure histologique de la paroi du sinus uro-génital. Ce dernier garde son type épithélial normal, les cellules claires y sont présentes dans les deux sexes avec leur morphologie habituelle ; nous avons simplement remarqué qu'elles paraissaient être plus abondantes que chez les témoins. Pour vérifier ce fait, nous avons alors mis directement le glycogène en évidence par la méthode de Best, après fixation des embryons ou des nouveau-nés à l'alcool absolu. Cette technique nous a montré qu'effectivement le glycogène était extrêmement abondant dans les cellules du sinus des nouveau-nés mâles et femelles provenant de mères ayant reçu des doses variables de propionate de testostérone pendant la gestation. Cette substance apparaît dans ces cellules sous forme de granulations grossièrement sphériques, ou de larges plaques plus nombreuses et plus importantes que chez les témoins. Ainsi, « autant que permet de l'apprécier la technique utilisée et l'étude comparée des préparations histologiques, nous concluons à une augmentation de la teneur en

glycogène des cellules du sinus uro-génital des embryons provenant de mères ayant reçu des injections de propionate de testostérone » (RAYNAUD 1941). Nous avons vu que cette augmentation de la teneur en glycogène de ces cellules n'était vraisemblablement pas due à une action directe de l'hormone mâle injectée, mais sans doute à l'inhibition partielle de la sécrétion, ou tout au moins à la suppression des effets des hormones œstrogènes (sécrétions ovariennes de la mère ou des fœtus femelles).

B) Action des hormones œstrogènes.

L'effet, sur la structure histologique de l'épithélium du sinus des embryons, produit par l'injection d'hormone œstrogène à la souris gestante, a été étudié précédemment (pages 107, 130). Nous ne ferons que résumer ici la description des modifications apportées dans la paroi du sinus par cette influence œstrogène : ces transformations consistent en un épaississement de la paroi du sinus (dû à la prolifération de ses cellules, surtout abondante dans la couche basale) et en l'acquisition, par les éléments de cet épithélium, d'un type morphologique nouveau. Ces cellules possèdent normalement un petit noyau, riche en chromatine, à surface irrégulière, à contour polygonal, à angles marqués ; leur cytoplasme contient une quantité importante de glycogène rassemblé en un amas, dont la dissolution, par les réactifs histologiques, provoque l'apparition d'une large zone claire donnant à ces éléments un aspect très particulier. Enfin ces cellules sont petites, serrées, tassées les unes contre les autres. Chez les embryons ou les nouveau-nés provenant de mères injectées, l'aspect de la paroi épithéliale est totalement différent : les aires claires ont disparu, les cellules sont devenues plus grosses, leur noyau sphérique est turgescent ; le cytoplasma est fortement éosinophile et les limites cellulaires étant peu marquées, les noyaux peu colorés apparaissent plongés dans une masse épithéliale d'aspect syncytial. La disparition des aires claires correspond à une diminution de la quantité de glycogène contenu dans ces cellules et souvent à la disparition totale de ce composé comme le montre directement l'application de la technique de BEST, (RAYNAUD 1941) (1). Ainsi, corrélativement à la transformation morpholo-

(1) Le lecteur trouvera toutes les précisions sur cette étude dans la note parue dans le *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1941, t. 135, p. 491.

gique de ces éléments, cette étude met en évidence une variation de leur activité métabolique. Cette dernière manifestation n'est vraisemblablement pas la conséquence de la prolifération cellulaire ; en effet, les mitoses, quand elles existent, sont presque toujours localisées dans la couche basale de l'épithélium ; or la transformation morphologique intéresse également les cellules des assises superficielles ; les modifications du métabolisme cellulaire représentent sans doute les premiers stades de la manifestation de la sensibilité de ces cellules vis-à-vis de l'hormone ; mais les méthodes expérimentales utilisées ici ne nous permettent pas de décider si l'utilisation du glycogène représente un phénomène secondaire et contingent ou si elle constitue au contraire un chaînon important dans la série des réactions qui se produisent. Cette réaction intéresse la presque totalité du sinus urogénital des embryons ; comme nous l'avons noté précédemment, elle est surtout intense, dans les deux sexes, dans la région dorsale supérieure du sinus, au point où prennent naissance les cordons du sinus. Nous avons montré précédemment que c'était également cette région qui subissait le plus facilement des modifications de structure topographique. Elle constitue donc, à ces deux points de vue, un territoire privilégié de sensibilité aux influences hormonales (1).

Nous avons montré qu'une telle transformation se retrouvait également dans l'épithélium de tous les dérivés du sinus urogénital : cordons cellulaires allant à la rencontre des voies génitales, utricule prostatique du mâle, cordon vaginal et urètre des embryons femelles. Nous avons, dans nos différentes descriptions, utilisé le terme de « métaplasie épithéliale » pour désigner ce changement de structure histologique, en donnant ici au mot métaplasie la simple signification du passage d'un état morphologique d'une cellule à une autre, et non le sens, qu'on lui donne souvent, d'une transformation d'un tissu défini en un autre, après différenciation de ses éléments constitutants, chez l'adulte.

(1) Cette observation paraît avoir une valeur générale pour les Mammifères ; COURRIER R. a, en effet, montré que les cobayes nés de mères folliculinisées pendant la gestation, présentaient une réaction vaginale très nette, « surtout très intense au niveau des régions juxta-utérines toujours plus sensibles que les zones sous-jacentes » (COURRIER, 1934). Cette zone correspond vraisemblablement au territoire de sensibilité maximum des souris femelles. De même, chez les singes mâles, la partie la plus sensible du sinus paraît être « the summit of the crista urethralis » (ZUCKERMAN S., 1940).

Nous concluons donc, de cette étude, que les cellules du sinus uro-génital embryonnaire sont sensibles à une action œstrogène ; elles possèdent la capacité de réagir à une telle action par prolifération, et en subissant une transformation morphologique. Ces expériences montrent, en outre, qu'une telle potentialité est indépendante du « sexe », puisqu'elle se révèle à la fois chez les embryons mâles et femelles.

C'est là un des faits les plus importants mis en évidence par ces expériences d'intersexualité ; cette observation étend en effet, aux fœtus des deux sexes, des capacités réactionnelles qui étaient jusqu'ici considérées comme l'apanage des fœtus femelles.

Nous avons signalé plus haut que la métaplasie épithéliale et la multiplication cellulaire s'étendaient au sinus et à tous ses dérivés : en particulier, le cordon vaginal des mâles et des femelles nées de mères ainsi traitées montre une prolifération de ses éléments ; les couches cellulaires superficielles ont pris un type morphologique rappelant le type épidermique et, bien qu'elles n'aient pas subi la kératinisation, l'aspect histologique de la couche épithéliale ainsi transformée rappelle les premiers stades de l'épidermisation, caractéristiques de l'œstrus.

Une série d'observations, parmi lesquelles celles de PARKES A. S. et BELLERBY C. W. (1926, 1927), semblait dénier à l'hormone œstrogène injectée à la souris gestante la capacité de provoquer la réaction vaginale des nouveau-nés femelles. Comme nous l'avons fait remarquer au sujet des canaux de Müller, les résultats négatifs rapportés par ces auteurs sont simplement dus à l'injection de doses insuffisantes.

D'ailleurs, chez d'autres Mammifères, de nombreuses observations avaient mis en évidence la capacité de réaction du vagin fœtal, ou de la muqueuse vaginale des nouveau-nés. Cette réaction vaginale, qui se traduit par une prolifération des assises basales du vagin et une desquamation des cellules épithéliales superficielles, va presque toujours de pair avec une hypertrophie du tissu glandulaire mammaire ; les deux phénomènes sont, en général, réunis sous la dénomination de « crise génitale des nouveau-nés ». Une crise génitale a été plusieurs fois observée et décrite chez les fillettes nouveau-nées par de nombreux auteurs, ainsi que chez d'autres Mammifères (le Cobaye en particulier — COURRIER R. 1928). Elle a pu être expérimentalement reproduite, dans les deux cas,

par l'injection d'hormone folliculaire à la fillette nouveau-née (ZAHARESCU N. et NASTASE A., 1931), au Cobaye en gestation (COURRIER R., 1924, 1931), ou à la Chatte gestante (COURRIER R. et GROS R. 1932). Dans ces derniers cas, on constate l'action sur le vagin des nouveau-nés et même sur celui des fœtus prélevé *in utero*, « les nouveaux-nés sacrifiés quelques heures après la naissance sont en pleine crise génitale ; l'ovaire n'offre rien de particulier mais l'utérus et le vagin sont notablement hypertrophiés et congestionnés. L'épithélium vaginal s'est élevé, il possède une dizaine d'assises, ses cellules superficielles sont kératinisées » (COURRIER R. et GROS G. 1932). Des observations analogues ont été effectuées sur le développement de l'appareil mammaire des nouveau-nés mâles, qui montrent que la crise génitale n'est pas l'apanage des femelles.

Cependant c'était dans les homologues chez le mâle, des organes qui réagissent très nettement chez la femelle (utérus, vagin) qu'il était intéressant de rechercher des transformations correspondantes : bien que les réactions parallèles du sinus uro-génital des mâles et des femelles n'aient pas été systématiquement étudiées, certaines observations existent, dans la littérature, qui peuvent s'interpréter, désormais aisément, en tenant compte des résultats obtenus chez la souris : nous citerons ici, comme exemples significatifs de ces faits, les observations de ASCHOFF L. qui mentionne (1894) la présence de strates cornées dans l'utricule prostatique de l'enfant nouveau-né, celles de SCHALTA J., HALBAU (1904), sur les changements épithéliaux et l'hypertrophie de la prostate qui se manifestent également chez l'homme à la naissance. L'étude faite par SCAMMON R. E. sur le développement de l'utérus et de l'utricule prostatique des fœtus humains, pendant les derniers stades de la gestation, est très suggestive. Après avoir mis en évidence l'hypertrophie anormale du corps utérin et du canal vaginal chez les fœtus femelles, l'auteur observe des changements analogues dans l'utricule prostatique ; il en attribue la cause, dans les deux cas, à l'hormone ovarienne de la mère agissant après traversée placentaire : « The foetal overgrowth of the uterus is probably due to the stimulus of a hormone (presumably produced by the placenta or maternal ovaries or both) that also causes the hyperplasia of the gravid maternal uterus... There is some evidence of a similar change in the homologue of the uterus (the prostatic utricule) in

the male ». (SCAMMON, 1926, 1930). Bien que l'homologie établie entre les deux organes ne soit sans doute que partiellement exacte, ces observations indiquent cependant, que la crise génitale naturelle peut, elle aussi, se manifester dans les dérivés du sinus uro-génital des mâles. Dans la plupart des cas l'hormone mâle embryonnaire doit inhiber les effets de l'hormone ovarienne et ainsi masquer ces transformations, mais il est vraisemblable que des recherches histologiques précises parviendront à les déceler chez d'autres mammifères.

C'est à notre connaissance, COURRIER R. et GROS G. qui ont expérimentalement montré les premiers (1938) que la folliculine injectée à la femelle gravide agissait sur certaines parties du tractus uro-génital interne des fœtus mâles : injectant la folliculine, entre le 47^e et le 57^e jour de la gestation, à la chatte, ils ont observé la métaplasie épidermoïde de l'utricule prostatique et de l'urètre des embryons de sexe mâle.

Au cours de nos recherches sur la féminisation des embryons mâles de souris nous avons étendu ces observations à l'ensemble du sinus uro-génital et de tous ses dérivés chez les embryons de sexe mâle : la crise génitale que nous avons ainsi expérimentalement produite, dans le sexe mâle, intéresse exactement tous les homologues des organes qui réagissent chez la femelle, et généralise l'équipotentialité de l'ensemble du sinus des embryons des deux sexes.

Les observations faites sur le sinus uro-génital de la souris rendent donc compte de plusieurs phénomènes intéressant les fœtus mâles d'autres espèces ; nous allons voir maintenant que leur valeur explicative a une portée encore plus grande et qu'elles permettent d'interpréter de nombreux phénomènes, au premier abord paradoxaux, observés chez les adultes, chez la souris d'abord, dans la majorité des Mammifères ensuite. Ces phénomènes ont été observés bien avant que l'on connût les réactions du sinus des embryons aux hormones génitales ; ils se rapportent à des réactions épithéliales, produites par des actions œstrogènes variées, chez les animaux de sexe mâle après la naissance, réactions tout à fait comparables à la prolifération que subit l'épithélium vaginal des femelles sous l'effet de l'œstrine. Nous allons les passer en revue et montrer comment, en fait, elles se rattachent aux expériences que nous avons réalisées et ne sont que la prolongation, après la naissance,

des manifestations que nous avons mises en évidence chez l'embryon. Ainsi, la réaction du sinus uro-génital embryonnaire représente le fondement et la base explicative de toute cette série de phénomènes.

III. — Les « réactions paradoxales », de type vaginal, produites par les substances œstrogènes chez les Mammifères mâles.

A) *Chez la Souris.*

Au mois de juin 1933, LACASSAGNE A. faisait, chez des souris mâles adultes, normales ou castrées, recevant des injections de folliculine, une observation surprenante : tandis que les glandes accessoires de tels animaux étaient pour la plupart atrophiées, les lobes postérieurs de la prostate (glandes coagulantes) avaient subi une forte hypertrophie ; l'examen histologique de ces formations décèle, en de nombreux points, une métaplasie épidermoïde aboutissant à la transformation de l'épithélium unistratifié en un « revêtement pavimentaux typique, avec stratum granulosum et stratum corneum » ; la métaplasie peut intéresser la totalité des glandes prostatiques postérieures qui se transforment en gros lobes creux « dans la lumière desquels desquament abondamment et s'accumulent les débris cornés ».

La transformation épithéliale apparue dans les glandes coagulantes de la souris, rappelait donc exactement les processus histologiques de la kératinisation de l'épithélium vaginal sous l'action de la folliculine. Étant donné cette analogie, et l'idée généralement admise de l'origine müllérienne du vagin d'une part, la possibilité de kératinisation de l'épithélium utérin d'autre part, l'auteur conclut : « Cette action de l'hormone sexuelle femelle qui s'exerce exclusivement sur une glande très déterminée parmi toutes les glandes génitales annexes du mâle, autorise à supposer que les lobes postérieurs de la prostate de la souris pourraient dériver de l'extrémité inférieure des canaux de Müller ».

LACASSAGNE A. et VILLELA A. ont étudié ultérieurement les étapes de cette métaplasie et montré (1933) que c'étaient des cellules profondes intercalées entre les grosses cellules cylindriques de l'épithélium des glandes coagulantes qui subissaient la méta-

plasie et la prolifération. Indépendamment et presque en même temps, (juillet 1933), l'auteur hollandais DE JONGH faisait la même observation que LACASSAGNE et décrivait « l'aspect de vagin en rut » que prenaient certaines glandes prostatiques de jeunes souris castrées, traitées depuis quelque temps par une hormone œstro-gène (Menformon).

Peu de temps après, (1934), BURROWS H. et KENNAWAY N., M. confirmaient les observations de LACASSAGNE et de DE JONGH et décrivaient une métaplasie prononcée des lobes postérieurs de la prostate de souris mâles recevant des applications cutanées d'œstrine ; à titre d'interprétation ils présentaient à la suite de cette étude la même hypothèse que l'auteur précédent : « it is tempting to ask whether this portion of the prostate may not have arisen from the lower ends of Muller's ducts and whether such a common origin may not account for the peculiar and somewhat similar effects of oestrin upon the uterus and vagina in the female and upon the posterior lobes of the prostate gland in the male ».

Puis BURROWS H. reprend cette étude des transformations épithéliales produites par l'œstrone chez la souris mâle et apporte, dans une série de publications, des précisions sur la localisation de ces réactions : cette étude l'amène d'abord (1934) à la découverte de deux structures énigmatiques dont l'épithélium subit, comme celui des glandes coagulantes, la métaplasie épidermoïde sous l'action de l'œstrone. Ce sont :

a) une sorte de sac situé sur la partie dorsale de l'urètre prostatique, entre les extrémités distales des canaux éjaculateurs ; cette structure représenterait pour l'auteur un « utricule mâle » : « it seems probable that sac-like structures should be regarded as representing the utriculinus masculinus persistent in some individuals only and rendered manifest through the action of oestrin. »

b) une masse constituée de tubules kératinisés, trouvée chez une souris ayant reçu de l'œstrine pendant 62 jours, en connexion avec l'épididyme, « where vestiges of the cranial ends of Muller's ducts might be expected ».

Ces observations, importantes au point de vue des homologues du tractus génital mâle et femelle, semblent donc établir l'existence de vestiges müllériens chez la souris mâle, vestiges ayant conservé leur capacité de réaction à l'œstrine. C'est, à notre connaissance, la première observation de la kératinisation, sous l'action d'une

hormone œstrogène, de l'utricule prostatique des Mammifères (1). Notons ici que l'auteur admet l'origine müllérienne de cet utricule : « It seems possible that the mullerian ducts might in a similar manner contribute to the formation not only of the utriculus itself but to a portion also of the contiguous part of the urethral wall from which the coagulating glands and perhaps portions of the prostate also developed ». (BURROWS 1935).

Ainsi l'idée de la réaction müllérienne, spécifique à l'hormone œstrogène, se développe et, partout où se retrouvera cette métaplasie épidermoïde, on cherchera à mettre en évidence des vestiges müllériens ou à montrer que les canaux de Müller ont pris part à l'histogenèse de cette région. Cependant, à la suite de nouvelles observations, BURROWS va être amené à modifier légèrement cette conception : l'auteur montre d'abord que ces modifications peuvent être obtenues avec toute une série de composés œstrogènes (œstrone, œstradiol, équiline, équilénine) ; l'examen des sections histologiques de l'appareil génital des diverses souris mâles ainsi traitées révèle que les changements épithéliaux ne sont pas limités aux glandes coagulantes mais qu'on les retrouve, plus ou moins marqués, dans d'autres parties de l'appareil uro-génital mâle. La localisation de ces réactions, telle que la décrit BURROWS (1935) est la suivante :

a) *les kystes vestigiaux* situés entre les canaux éjaculateurs, et les kystes tubulaires situés au voisinage de l'épididyme, que nous avons mentionnés précédemment ; ces structures paraissent être les éléments les plus sensibles à l'action œstrogène ; ce sont les premiers organes à subir la métaplasie épidermoïde ;

b) *les glandes coagulantes* ; notons que la métaplasie est ici d'abord observé dans les conduits et dans les portions proximales des glandes, « that is to say the portions nearest the urethra ».

c) *les vésicules séminales* sont également susceptibles de subir un certain degré de métaplasie épithéliale ; mais la formation d'un épithélium stratifié débute toujours en un point défini, « the ventral part of the urethral end of its duct » puis elle s'étend à tout le canal et dans quelques cas on trouve des îlots de métaplasie squameuse dans la glande elle-même.

(1) Il convient toutefois de noter qu'il n'a jamais été démontré que ce sac situé entre les canaux éjaculateurs, représentait l'utricule prostatique véritable de la souris.

d) *la prostate* où « the epithelial changes are seen first in the proximal (urethral) ends of the ducts » ; ils s'étendent ensuite aux diverses parties de la glande.

e) *les glandes de Cowper et les glandes bulbo-urétrales*, dans lesquelles la métaplasie débute toujours à partir de l'extrémité urétrale.

f) *l'urètre prostatique et pénien* peuvent même devenir bordés par un épithélium kératinisé.

g) enfin un certain degré de « métaplasie » pourrait être également observé dans *l'épididyme, les canaux éjaculateurs et déférents*.

Nous verrons ultérieurement l'importance des précisions que donne l'auteur sur ces localisations. Contentons-nous, pour l'instant, de constater qu'il serait difficile de faire participer l'épithélium des canaux de Müller à la genèse de tous ces organes qui sont affectés par cette métaplasie épithéliale. Aussi BURROWS élargit-il sa première hypothèse en admettant que l'action spécifique de l'oestrone est limitée :

α) aux organes qui sont associés directement ou indirectement à la reproduction ;

β) à ceux qui, quoique ne jouant pas de rôle actif dans la reproduction, sont cependant, soit des constituants du système reproducteur, soit ses représentants embryologiques.

On est obligé de noter que ce nouvel énoncé de l'auteur exprime davantage une constatation, qu'une explication des faits. Il n'a pas davantage la valeur d'une hypothèse permettant d'interpréter l'étendue des réactions observées.

DE JONGH (1934, 1935) a également repris cette étude de la localisation de cette métaplasie (paradox Oestronwirkung) et est arrivé à des constatations voisines de celles de BURROWS.

DE JONGH (1935) et DE JONGH et VAN DER WOERD A. (1938, 1939) ont ensuite montré que cette réaction se manifestait plus facilement chez les souris castrées que chez les mâles intacts, et que des injections simultanées d'hormone mâle (Hombreol) pouvaient prévenir l'action des hormones œstrogènes.

Parallèlement aux travaux des auteurs français, hollandais et anglais, quelques travailleurs américains ont poursuivi des recherches analogues sur les capacités réactionnelles de l'épithélium du tractus uro-génital de la souris mâle :

WELLER D., OVERHOLSER M. D. et NELSON W. O. (1936) in-

jectent de l'œstrine (40 unités rats par jour) à des souris mâles normales ou castrées ; ils constatent la stratification de l'épithélium de la prostate antérieure et celle des parois des canaux excréteurs des lobes dorsaux et ventraux. Comme l'on fait les chercheurs précédents, ces auteurs notent que les modifications prennent naissance au niveau du point d'aboutement des canaux dans l'urètre et qu'elles intéressent également les extrémités inférieures des canaux éjaculateurs. Les mêmes effets ont lieu dans les mêmes régions chez les animaux castrés, et ils y sont même plus marqués. Nous retiendrons surtout l'hypothèse que présentent ces auteurs pour rendre compte des modifications observées : It seems certain that there is a specificity as to the localization of the most marked changes... in view of the nature of the prostatic response to estrin, analogies may be made with the reaction of the female genital tract to this hormone. The cornification of the epithelium of the vagina following estrin treatment is a direct response. Since it has been shown that similar epithelial changes can be produced in the prostate of the mouse, perhaps the reason for these specific reactions of the vagina and prostate to the same hormone may be traced to a similarity in their embryological origin... ». Jusqu'ici les déductions des auteurs sont parfaitement en accord avec les conclusions que nous serons amenés à formuler dans la suite de cette étude, mais, étant donné l'idée alors généralement admise d'une réaction semblable des canaux de Müller à l'œstrone, ce sont eux qui sont mis en cause par les auteurs pour rendre compte de l'effet obtenu : « insofar as the most marked effects of œstrin involve only one part of the prostate, that region where remnants of the mullerian ducts would be sought, it is possible that these ducts contribute to the formation of the prostate ».

On peut dire, en résumé, que tous les expérimentateurs ayant utilisé la souris comme sujet d'étude, ont repris l'hypothèse de travail présentée par LACASSAGNE (1933) et ont cherché, dans l'origine müllérienne présumée de divers épithéliums subissant cette réaction paradoxale, la cause de la métaplasie.

B) *Chez les autres Mammifères.*

La découverte faite simultanément par LACASSAGNE et par DE JONGH, chez la souris, en 1933, devait être à l'origine d'une longue

série de travaux ayant pour but l'étude, chez d'autres Mammifères, de ces réactions paradoxales produites par une hormone femelle chez le mâle. Ces transformations ont été observées dans des parties très diverses du tractus uro-génital de ces mâles : utricule prostatique, glandes annexes, urètre, et d'autres organes chez quelques animaux. Nous examinerons successivement les observations faites par les différents auteurs, sur chacun de ces organes.

a) UTRICULE PROSTATIQUE.

C'est dans une communication effectuée le 20 décembre 1934 à la Société de Biologie d'Alger (et parue en février 1935 dans les comptes rendus de la Société de Biologie de Paris) que COURRIER R. et GROS G. ont apporté la première démonstration expérimentale de la sensibilité de l'épithélium de l'utricule prostatique aux hormones œstrogènes : chez des Magots d'Algérie (Singe de Barbarie) folliculinisés, ces auteurs ont constaté une hypertrophie du veru montanum et de l'utricule prostatique et des transformations très accentuées de l'épithélium utriculaire : « un épithélium pavimenteux stratifié très épais, en voie de kératinisation, recouvre les deux faces du veru ; il tapisse également les parois de l'utricule qui s'est enfoncé dans la prostate et qui est presque complètement oblitéré par la prolifération épithéliale ».

PARKES A. S. et ZUCKERMAN S. ont décrit, indépendamment, (février 1935) la prolifération de l'épithélium utriculaire chez une autre espèce de singe : le « Rhesus monkey » (*Macaca mulatta*). Après administration de 6 à 30 mgr. d'œstrone par jour, pendant 6 jours, ils observent une métaplasie épidermoïde qu'ils comparent à celle observée chez la souris : « The only epithelial effect in the male monkey comparable to that in the male mouse is the change in the utriculus masculinus, a structure which develops from the terminal part of the Mullerian ducts ». Les mêmes auteurs observent une réaction semblable chez un autre singe, *Papio papio* (Guinea baboon) (1935) ; ils décrivent la kératinisation de l'utricule prostatique qu'ils comparent encore à la réaction vaginale et ils rappellent à ce sujet que, chez le poulet, les vestiges müllériens réagissent également à l'œstrine comme l'ont montré JUHN et GUSTAVSON en 1932. VAN WAGENEN G. rapporte des observations analogues chez les singes macaques œstrinisés (1935). L'observation de telles

réactions conduisit ZUCKERMAN S. et PARKES A. S. (1935) à l'étude de la structure histologique de l'utricule prostatique de divers primates et à celle de son origine embryologique ; la question est posée alors de savoir si cet organe dérive uniquement de l'épithélium du sinus uro-génital ou bien si les canaux de Müller prennent part à sa formation ; en d'autres termes l'utricule prostatique des primates représente-t-il seulement un vagin ou une partie de l'utérus et le vagin ? Une étude comparée de la réaction à l'œtrine de l'utricule prostatique de diverses espèces de singes a été entreprises par ZUCKERMAN S. et PARKES A. S. (1936) : Étudiant parallèlement *Hapale jacchus*, *Cebus fatuellus*, *Macaca irus*, *Cercopithecus mona*, *C. æthiops*, *Presbytis entellus*, les deux auteurs anglais ont montré que, chez les deux premiers de ces singes, il ne se produisait pas de stratification dans l'utricule à la suite des injections ; chez les deux suivants, au contraire, la métaplasie épidermique se produit ; chez *Presbytis entellus* la réaction de l'utricule est une réaction glandulaire. COURRIER R., revenant en 1936 sur la réaction de l'utricule prostatique du Magot d'Algérie (singe de Barbarie), met en évidence dans cet organe une dualité de réaction, dont l'importance considérable apparaîtra ultérieurement : l'hyperplasie et la kératinisation ne se produisent que dans la partie inférieure du cul-de-sac utriculaire ; dans la région supérieure, l'épithélium ne subit pas la métaplasie épidermoïde ».

Si les principaux travaux concernant les réactions de l'utricule prostatique ont été effectué chez les singes, quelques autres Mammifères ont cependant été étudiés à ce point de vue. Nous citerons brièvement : la stratification de l'utricule prostatique du Cobaye sous l'action œstrogène, mise en évidence par COURRIER R. et COHEN-SOLAL G. (1936) et par VAN DER WOERD L. A. (1936) ; celle de l'utricule du Chien mise en évidence par DE JONGH et VAN DER WOERD L. A. (1937) ; celle de l'utricule prostatique du chat recevant des injections de diethyl-stilboestrol (GROS G. 1939).

b) GLANDES ANNEXES.

KORENCHEVSKY V. et DENNISON M. (1935) ont obtenu, chez les rats mâles castrés recevant des injections d'œstrone, la stratification et la métaplasie dans l'épithélium des glandes coagulantes, dans celui du lobe dorsal de la prostate et, à un moindre degré,

dans les lobes ventraux et latéraux. Des effets analogues ont été obtenus par PFEIFFER C. A. (1936) à la suite de la greffe d'ovaires à des rats mâles nouveau-nés : entre le 35^e et le 45^e jour, il observe la stratification de l'épithélium de la glande coagulante qui se kératinise vers le septième mois ; une légère stratification est également notée dans l'épithélium de la prostate. Chez un Rongeur de la famille des Sciuridæ, *Citellus tridecemlineatus*, WELLS L. J. a montré (1936) que des injections d'œstrine provoquaient la métaplasie épidermique de l'épithélium normalement unistratifié de la glande bulbo-urétrale, la stratification métaplasique des conduits prostatiques, tandis que l'épithélium des tubules sécréteurs se doublait d'une nouvelle couche cellulaire concentrique, périphérique ; le rôle possible des cellules du tissu conjonctif, dans de telles transformations, est discuté. Chez le jeune Chat, nous avons signalé la métaplasie épidermique que subit l'épithélium des glandes péri-urétrales à la suite d'injections de benzoate d'œstradiol (RAYNAUD 1937). CHAMPY Ch. et COUJARD R. ont également signalé (1937) une métaplasie de l'épithélium des glandes prostatiques du Rat et du Cobaye recevant des injections de folliculine. Mais, contrairement aux observations de tous les expérimentateurs qui ont étudié cette question, ces auteurs ajoutent : « le même traitement appliqué à des castrats est sans action sur la glande ; on ne peut donc pas admettre qu'il s'agisse d'une action directe... il semble donc que ce soit en modifiant le testicule et peut-être sa sécrétion interne, que la folliculine agisse sur la prostate ». Nous ne discuterons pas davantage cette opinion qui ne repose sur aucune base expérimentale, nous contentant des faits bien établis par les auteurs précédents, faits que l'on peut résumer dans la formule suivante « This effect of œstrin is more marked in castrates than in normals » (WELLER O., OVERHOLSER M. D., NELSON W. O. 1936). Chez le Chien DE JONGH S. E. et KOK (1935), DE JONGH S. E. et VAN DER WOERD (1937) décrivent une métaplasie squameuse de la prostate, avec kératinisation de l'épithélium des canaux excréteurs ; ces réactions paradoxales intéresseraient également l'extrémité des canaux de Wolff. DE JONGH S. E. et VAN DER WOERD L. A. (1939) reprennent l'étude des réactions de la glande coagulante et de la prostate du rat, aux injections d'œstrone, chez les animaux jeunes et les adultes ; c'est chez les premiers que les réactions paradoxales sont les plus accusées. Enfin chez plusieurs singes, ZUCKERMAN S. et

PARKES A. S. décrivent (1936) une métaplasie squameuse avec stratification, apparaissant dans les canaux collecteurs de la prostate et les extrémités inférieures des canaux éjaculateurs, à la suite d'une stimulation œstrogène prolongée.

c) URÈTRE.

Comme chez la souris, une métaplasie, conduisant à la stratification et à la kératinisation de l'épithélium urétral, a été observée chez plusieurs Mammifères. Étant donné l'importance théorique de cette réaction, nous donnons ci-dessous la liste des observations ayant trait à cette transformation.

VAN WAGENEN G. semble être la première à avoir décrit (novembre 1935) la modification de l'épithélium urétral du macaque mâle folliculisé : « The influence of theelin changes the epithelium of the normal urethral mucosa from a structure only four or five cells in width to an epithelium resembling that of the vagina ». COURRIER R. et GROS G. (décembre 1935) précisent les localisations d'une réaction semblable dans le canal uro-génital des *Macacus inuus* folliculinisés : « A l'examen histologique un épithélium pavimenteux stratifié, très épais, en voie de kératinisation recouvre les deux faces du veru ; il tapisse également les parois de l'utricule... dans sa portion prostatique, l'urètre est recouvert par un épithélium de type vésical non modifié mais plus bas et dans la région phallique, la lumière urétrale très réduite possède un épithélium pavimenteux stratifié très élevé ». Nous renvoyons au travail de ZUCKERMAN S. (1940) pour l'examen des régions urétrales affectées par cette métaplasie chez un grand nombre d'espèces de singes ; nous nous contenterons ici de citer ces lignes suggestives : « Hyperplasia (in many cases leading to squamous metaplasia with superficial cornification and desquamation) of the epithelium of the summit of the crista urethralis has been observed in all the male primates whose prostatic reactions to œstrogenic stimulation have been tested ». Chez plusieurs espèces « with the exception of the lining of the upper prostatic urethra, which remains practically unchanged, the whole of the urethral mucosa may be transformed into a stratified, cornified and desquamating épithélium ». (ZUCKERMAN S. 1940).

Chez le chat, nous avons mis en évidence cette réaction fonda-

mentale de l'épithélium urétral : elle se traduit par une « kératinisation très prononcée de l'épithélium de l'urètre avec desquamation des couches superficielles dont les débris tombent dans la lumière urétrale » (RAYNAUD A. 1937). Cette réaction de l'urètre du chat a été également observée par COURRIER R. et GROS G. (1938), ainsi que par STARKEY W. F. et LEATHAM J. H. (1939).

Chez le chien, DE JONGH S. E. et VAN DER WOERD L. A. montrent (1937) que de fortes doses d'oestrone provoquent un épaissement de l'épithélium urétral qui, dans sa partie distale, présente une tendance à l'épidermisation.

d) AUTRES ORGANES.

La peau génitale et circum-génitale de quelques singes mâles subit une stratification très prononcée sous l'action des substances œstrogènes (DOHRN 1933, ZUCKERMAN S. et VAN WAGENEN G. 1935, COURRIER R. et GROS G. 1935).

Dans le bas-fond vésical du chat traité depuis la naissance, par des injections de dihydrofolliculine, nous avons pu mettre en évidence une métaplasie épidermoïde de l'épithélium (RAYNAUD A.).

IV. — Les hypothèses proposées pour rendre compte des réactions de type vaginal observées chez les mâles œstrinisés.

Le nombre considérable des observations acquises par les divers expérimentateurs — observations qui ont été passées brièvement en revue dans le paragraphe précédent — montre l'importance des réactions de type vaginal, et l'étendue des territoires qu'elles affectent, dans le tractus uro-génital des mammifères mâles. Devant ces faits, au premier abord aussi surprenants, les différents investigateurs se sont efforcés d'apporter des interprétations ou de présenter des hypothèses permettant de rendre compte, sur une base commune — embryologique en général — des réactions épithéliales « vaginales » observées chez les mâles et les femelles.

En laissant délibérément de côté quelques interprétations et théories qui ne sont basées sur aucune recherche expérimentale, les deux hypothèses principales suivantes ont été avancées pour rendre compte des modifications observées :

a) Les Hypothèses « Müllériennes ».

Sous cette dénomination, nous groupons les diverses théories qui, pour expliquer l'action proliférative de l'œstrone sur certaines parties du tractus génital mâle, supposent que les organes ainsi affectés représentent des dérivés des canaux de Müller, ou que l'épithélium müllérien a tout au moins contribué à leur formation. Suggérée par LACASSAGNE A. en 1933, cette hypothèse a été dans la suite élargie par de nombreux auteurs, en particulier par ceux qui ont utilisé la souris comme matériel d'expérimentation. Nous la trouvons exposée dans toute son extension, par BURROW H., sous la forme suivante : « The foregoing observations suggest, subject to further inquiry, that œstrin may perhaps have a specific action on structures derived from the Mullerian apparatus, and may be of value in the study of certain embryological problems » (1935). La valeur explicative d'une telle hypothèse de travail apparaissait surtout lorsqu'il s'agissait de rendre compte de modifications d'une partie très déterminée de l'appareil génital. Il en était ainsi pour le cas des glandes coagulantes de la souris, au moment où une telle interprétation avait été proposée par LACASSAGNE A. pour expliquer le comportement singulier de ces formations. Mais, au fur et à mesure que les recherches ultérieures mettaient en évidence la multiplicité des territoires affectés par la métaplasie, l'hypothèse apparaissait de plus en plus difficile à conserver. Il fallait l'étendre, ou réduire au contraire sa valeur explicative à une partie déterminée du tractus génital, comme l'ont fait WELLER D., OVERHOLSER M. D. et NELSON W. O., à la région de la prostate où s'exerçait « the most marked effect of œstrin ». Limiter ainsi arbitrairement l'interprétation, c'était reconnaître son incapacité à rendre compte de la généralité des faits. D'ailleurs, dès que les investigations révélèrent que la métaplasie épidermoïde pouvait naître sous l'action de l'œstrone dans les organes n'ayant aucun rapport d'origine, direct ou indirect, avec les canaux de Müller, les « hypothèses Müllériennes » furent abandonnées.

Nous noterons, dès à présent, que de telles hypothèses étaient basées davantage sur des conceptions de nature embryologiques ou histologique généralement admises, que sur des faits précis. La similitude des réactions de métaplasie épidermoïde observées chez le mâle, avec le processus de kératinisation du vagin de la femelle,

devait conduire la majorité des auteurs à admettre une parenté d'origine pour les deux tissus réactionnels. Le fait que ces épithéliums dérivent d'une ébauche commune est dès à présent établi, mais l'hypothèse impliquait en outre que cette ébauche commune tire son origine des canaux de Müller. L'origine müllérienne du vagin, admise par beaucoup d'auteurs dans la généralité des cas, affirmée par BURROWS (1935), WELLER et ses collaborateurs (1936) chez la souris, apparaît aujourd'hui sujette à caution. Nous avons montré, dans la première partie de ce travail, que les canaux de Müller ne contribuent pas à la formation du vagin de la souris, contrairement à ce que de nombreux embryologistes ont admis. Il est vraisemblable que ce cas n'est pas isolé, mais qu'on doit l'étendre à la majorité des Rongeurs et à beaucoup de Mammifères (aux Primates en particulier — voir à ce sujet ZUCKERMAN S. 1940).

Dès lors, sur le terrain embryologique proprement dit, les « hypothèses Müllériennes » tombaient d'elles-mêmes. Elles ont eu néanmoins le mérite d'être à la base d'une série de recherches, d'ordre histologique et embryologique, qui ont abouti à la connaissance d'homologies morphologiques et fonctionnelles, jusqu'ici insoupçonnées, entre diverses parties du tractus uro-génital du mâle et de la femelle. Plusieurs auteurs avaient d'ailleurs insisté sur la nécessité de rechercher de telles homologies et d'établir l'origine exacte des tissus réagissants. L'opinion de PFEIFFER C. A. (1936) exprime exactement cette idée : « it appears to the author that the sex hormones act only upon their respective homologues and the explanation of all these bizarre results lies in the exact derivation of the secondary sex characters (seminal vesicle, coagulating glands and prostate). » Ce sont des recherches de cet ordre qui devaient permettre, comme on le verra plus bas, d'entrevoir la solution du problème.

b) L'hypothèse de Zuckermann.

C'est au mois de Janvier 1936 que fut présentée par ZUCKERMAN S. une nouvelle hypothèse, basant sur une origine embryologique commune, la similitude des réactions épithéliales produites par une action œstrogène chez le mâle et la femelle : ZUCKERMAN admet que la métaplasie et la stratification peuvent se manifester, sous un stimulus œstrogène, dans toutes les structures épithéliales

dans le développement desquelles l'épithélium du sinus uro-génital a joué un rôle (1). Ce n'est donc plus l'épithélium müllérien qui est mis en cause dans cette réaction. Comme le fait observer l'auteur, toutes les observations effectuées chez les singes suggèrent que « the male oestrogenic responses under consideration do not fundamentally represent the responses to oestrogens of Müllerian epithelium but of epithelium derived from the primitive urogenital sinus ». (ZUCKERMAN S. 1936).

Dans une série de travaux qui s'étendent de 1936 à 1940, l'auteur a montré comment cette hypothèse pouvait rendre compte des diverses particularités réactionnelles des épithéliums du tractus uro-génital des Primates. Nous renvoyons le lecteur à la discussion détaillée de cette hypothèse, discussion que l'auteur a récemment entreprise (ZUCKERMAN 1940). Nous n'insisterons pas davantage sur cette théorie dont la valeur explicative est très grande. Comme nous le verrons plus loin, les nombreuses recherches embryologiques et endocrinologiques qu'elle a déterminées ont apporté la démonstration expérimentale de son exactitude dans plusieurs groupes de Mammifères. Nous noterons simplement ici que cette théorie remet en question l'origine embryologique de beaucoup de structures de l'appareil génital que l'on considèrerait, jusqu'ici, comme des dérivés müllériens purs (vagin, utricule prostatique etc.).

V. — La démonstration de la capacité de prolifération, sous l'effet d'un stimulus œstrogène, de l'épithélium du sinus uro-génital des embryons des deux sexes.

L'hypothèse de ZUCKERMAN impliquait les deux notions suivantes : 1^o la capacité de métaplasie des cellules du sinus uro-génital ; 2^o la dérivation à partir du sinus des différents organes qui, chez le mâle, sont affectés par la métaplasie épithéliale. Ce sont ces deux points que nous nous sommes efforcés d'établir chez la souris.

Nous pensons avoir apporté la première preuve expérimentale (Mars et Mai 1939) de la sensibilité de l'épithélium du sinus uro-géni-

(1) Nous citerons ici l'énoncé exact de l'hypothèse : « epithelial metaplasia and stratification in the reproductive tract in response to oestrogenic stimulation, whatever its histochemical basis, may in general be regarded anatomically as a primary response of tissue in whose development oestrogen — sensitive sinus epithelium has played a part » (ZUCKERMAN S., 1940).

tal embryonnaire des Mammifères des deux sexes, à un stimulus oestrogène. Nous avons montré que l'injection de dipropionate d'oestradiol à la souris en gestation déterminait une métaplasie des cellules constituant les parois épithéliales du sinus uro-génital des embryons mâles et femelles. (Voir chapitre II, première partie). Cette métaplasie s'accompagne d'une prolifération surtout intense dans la couche basale de l'épithélium ; ce dernier s'épaissit et prend un type rappelant le type épidermique mais, à ces stades (18^e au 21^e jour), nous n'avons jamais observé la kératinisation. Bien que la réaction observée soit plus intense chez les femelles que chez les mâles, le processus de transformation morphologique de la couche épithéliale est fondamentalement le même dans les deux cas. Nous avons montré, ultérieurement, que cette modification s'accompagnait de la diminution de la teneur en glycogène des cellules du sinus uro-génital, diminution pouvant aller, dans certains cas, jusqu'à la disparition totale de ce composé.

Au moins en ce qui concerne la souris, la première partie de l'hypothèse de ZUCKERMAN est donc vérifiée, la capacité de prolifération et de métaplasie de l'épithélium du sinus uro-génital, sous l'action oestrogène, est expérimentalement établie.

Chez le rat, GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. ne rapportent pas de métaplasie de l'épithélium du sinus uro-génital des embryons dont la mère a reçu de fortes doses de substances oestrogènes (1939, 1940). C'est là un fait assez surprenant étant donné la similitude de réaction des embryons de souris et de rat aux injections d'hormones génitales à la mère en gestation. Peut-être n'est-ce là qu'une différence apparente, due à un seuil différent de réaction, en d'autres termes une question de doses injectées.

D'ailleurs la vérification de l'hypothèse de ZUCKERMAN n'est pas limitée au groupe des Rongeurs, et sa valeur générale est bien mise en évidence par les expériences réalisées chez les Métatheriens : BURNS R. K. a montré récemment (Mai 1939) que les injections d'hormones génitales au jeune Oppossum (*Didelphys virginiana*), peu de temps après la naissance, provoquaient la prolifération de l'épithélium du sinus uro-génital dans les deux sexes. Cette réaction, qui s'exerce à un stade précoce d'indifférenciation sexuelle, a été obtenue avec le propionate de testostérone et le dipropionate d'oestradiol. Elle aboutit, dans les deux cas, à la cornification de la paroi. Mais la transformation est beaucoup plus

intense avec l'hormone œstrogène ; voici la description qu'en donne BURNS chez des Opossums ayant reçu des injections de 20 à 25 mgr. de dipropionate d'œstradiol depuis la naissance et pendant 12 jours : « The urinogenital sinus shows an extrem cornification of the mucosa extending to the sinus horns (which contribute to the lateral vaginae) and into the urethral region of the bladder including the ureteral papillae. The transition to bladder and wolffian duct epithelium is abrupt. The lumen of the sinus is reduced, to very small caliber by excessive delamination of cornified layers and completely obstructed by debris ». Dans des publications ultérieures (1939, 1940) BURNS étudie d'une façon détaillée la localisation de cette réaction. Nous renvoyons le lecteur à ces travaux ; leur lecture met bien en évidence l'identité d'origine embryologique des organes affectés par cette métaplasie chez le jeune opossum et chez l'embryon de souris. Nous rappellerons cependant que, chez ce dernier animal, aucune réaction semblable n'a été obtenue avec le propionate de testostérone qui ne provoque pas de transformation morphologique de l'épithélium du sinus. La réaction que provoque le propionate de testostérone dans le sinus de l'Opossum est assez surprenante ; mais comme le fait remarquer l'auteur elle est peut-être due à la production secondaire d'une hormone œstrogène consécutivement à l'injection androgène : « Possibly the injected androgen is transformable in the living organisme into a gynogenic substance... it is also possible that one of the effects of treatment is to stimulate the formation within the organisme of a gynogenic or œstrogenic substance ». Ainsi, de l'avis même de l'auteur, cette métaplasie de l'épithélium du sinus uro-génital de l'opossum est fondamentalement une réaction œstrogénique ; et quand elle apparaît sous l'action d'une hormone androgène, « this is regarded as an estrogenic effect attributable to the gynogenic property of the hormone ».

Il est vraisemblable que les nombreuses recherches en cours sur l'action des hormones génitales sur l'embryon des Mammifères étendront bientôt aux divers représentants de cette classe, les résultats obtenus actuellement chez la Souris et l'Opossum.

VI. — La dérivation, à partir du sinus uro-génital, des organes dont l'épithélium subit, sous l'action œstrogène, la métaplasie et la prolifération.

La deuxième partie de l'hypothèse de ZUCKERMAN suggère que les différents organes dont l'épithélium subit la métaplasie, sous l'influence des substances œstrogènes, dérivent du sinus uro-génital (ou tout au moins que l'épithélium du sinus a pris part à leur histogénèse).

Or nous avons étudié, dans le chapitre II de la première partie, la localisation des réactions de métaplasie épithéliale, dans les embryons de souris provenant de mères ayant reçu des injections d'hormones œstrogènes pendant la gestation. Nous rappellerons que cette étude nous a montré que cette métaplasie et cette prolifération affectaient, chez le mâle, les régions suivantes : les cordons cellulaires reliant les extrémités des canaux éjaculateurs à l'urètre, l'utricule prostatique, la base ou la totalité des glandes coagulantes, une partie des glandes prostatiques et la presque totalité de l'urètre.

Il fallait donc montrer que le sinus uro-génital avait pris part à l'histogénèse de ces territoires ainsi affectés. Nous avons entrepris, chez l'embryon de souris, l'étude de la différenciation du sinus uro-génital ; nous avons suivi son évolution et celle des organes auxquels il donne naissance. Les résultats de cette étude histogénétique sont résumés dans l'introduction de ce travail. Leur examen apporte la conviction que l'on ne pouvait espérer plus parfaite vérification de l'hypothèse de ZUCKERMAN : nous rappellerons ici quelques faits établis par cette étude embryologique ; elle nous a montré : 1^o que le sinus forme des évaginations qui, sous forme de cordons pleins, vont à la rencontre des voies génitales : ainsi la prolifération et la métaplasie que l'on observe au niveau de l'extrémité inférieure des canaux éjaculateurs correspondent simplement à la transformation épithéliale de cellules provenant du sinus ; 2^o par leur jonction, les deux cordons médians, allant à la rencontre des extrémités des canaux de Müller, donnent naissance à l'utricule prostatique ; la transformation épithéliale qui intéresse cet organe représente donc une modification de cellules dérivées du sinus uro-génital ; 3^o que les glandes coagulantes et les bourgeons

prostatiques représentent des bourgeons issus des parois urogénitales ; les modifications qui intéressent leurs éléments constitutants s'interprètent donc comme dans les cas précédents ; 4° que le sinus donne naissance au canal urogénital du mâle ; la métaplasie de l'épithélium urétral relève donc encore de la même cause fondamentale.

En d'autres termes, on peut dire que partout où chez les embryons normaux, on retrouve les cellules claires, riches en glycogène, issues du sinus uro-génital, on retrouve, chez les animaux ayant subi le stimulus œstrogène, la métaplasie épithéliale (RAYNAUD A. 1939).

L'étude morphologique effectuée nous permet donc d'interpréter, sur une base histogénétique, les réactions produites par les substances œstrogènes chez les embryons mâles de souris. Bien que ce ne soit pas l'objet de ce chapitre, nous signalerons ici que l'on peut interpréter de la même façon les réactions de même type observées chez les embryons femelles ; nous avons montré que le vagin et le cordon épithélial qui le surmonte, réagissent chez l'embryon au stimulus œstrogène, et que tous deux représentent des dérivés du sinus.

Bien que nous n'ayons pas entrepris l'étude embryologique de l'évolution du sinus uro-génital et de ses dérivés chez le chat, il est extrêmement vraisemblable que l'épidermisation de l'épithélium de l'urètre et du bas-fond vésical, que nous avons mise en évidence, sous l'action des substances œstrogènes, représente également la réaction fondamentale de l'épithélium du sinus.

La question se pose de savoir si d'autres épithéliums du tractus génital, ne tirant pas origine du sinus uro-génital, ne possèdent pas la même propriété de métaplasie qui paraît être l'apanage de l'épithélium du sinus. Nous avons soulevé la discussion de cette question au chapitre III de la première partie de ce travail (page 108).

Nous devons reprendre ici l'étude de ce problème que nous n'avons jusqu'ici que rapidement envisagé. Cette discussion tire son origine, dans l'observation que nous avons faite, de la présence d'assises de cellules en métaplasie dans la partie inférieure de l'utérus de souris mâles ou femelles nouveau-nées, provenant de mères ayant reçu des injections de dipropionate d'œstradiol pendant la gestation ; ces éléments forment là plusieurs couches sous-jacentes aux hautes cellules müllériennes normales. L'importance de ces

assises diminue progressivement à mesure que l'on remonte vers le haut et, au niveau de la jonction des cornes utérines, on ne trouve plus que quelques cellules isolées ou de rares et petits îlots. Nous nous sommes demandés si ces éléments en métaplasie représentaient des cellules müllériennes véritables ou bien des cellules de l'épithélium du sinus qui se seraient insinuées sous l'épithélium müllérien à la faveur de la prolifération accompagnant la métaplasie. L'importance de cette question apparaît ici clairement vis-à-vis de l'hypothèse de ZUCKERMAN. Nous avons indiqué (pages 109 et 131) les arguments qui nous conduisent à admettre que ces cellules tirent leur origine du sinus uro-génital.

Il existe une série d'observations, effectuées chez la souris adulte, qui se rapportent à ce problème et conduisent à l'envisager sous un angle différent ; ce sont des observations ayant trait à la possibilité de kératinisation de l'épithélium du corps de l'utérus et de la corne utérine : c'est ainsi que LACASSAGNE A. a observé (1935) chez des souris de la lignée R III recevant des injections d'œstrone, longtemps répétées, une stratification anormale des cellules du canal utérin, qui ont tendance à subir, par place, une métaplasie épidermoïde. En 1936 le même auteur a décrit l'épidermisation des cornes utérine de souris traitées par des injections prolongées d'œstrone. De même SUNTZEFF V., BURNS E. L., MOSKOP M. et LOEB L. rapportent (1938) des stades de prolifération épithéliale au niveau du vagin, du col et du corps utérin, aboutissant à l'épidermisation de l'épithélium de ces organes et, dans plusieurs cas, à des altérations de nature précancéreuse ou à des croissances carcino-mateuses. Le fait le plus important pour le point de vue qui nous occupe, mis en évidence par ces auteurs, est qu'il existe une gradation entre ces transformations, depuis l'extrémité inférieure du vagin jusqu'à la partie supérieure de l'utérus ; et, tandis que l'épithélium squameux du vagin forme des processus de ce type, l'épithélium cylindrique du col utérin produit un épithélium squameux hyalinisé ; ces deux types extrêmes sont réunis par une zone de transition où l'on retrouve les deux potentialités : « While in the vagina proper there is a tendency of the squamous epithelium to keratinize, in the cervix this tendency is more and more replaced by a tendency to hyalinise. While in the lower part of the cervix the squamous epithelium which forms rhythmically is still able to undergo keratinization, farther up towards the uterus this ability

to keratinize is replaced by hyalinization and still farther up we may find instead of hyalinization a vacuolar degeneration of the upper cell layers ».

Les auteurs admettent que l'épithélium utérin possède la propriété de se transformer en épithélium squameux sous l'influence directe des hormones œstrogènes et ils n'admettent pas de démarcation nette entre le type épithélial du vagin et de l'utérus : « These observations confirm the conclusion that, as in the guinea-pig, so also in the mouse the transitions in the epithelial tissue of vagina, cervix and uterus are gradual, representing a continuous series, even when under relatively static conditions they appear to be sharp. There are, futhermore, indications that these structural gradations are based upon or associated with specific gradations of a biochemical nature ».

Dans des expériences analogues, après fragmentation ovarienne expérimentale chez le cobaye, LIPSCHUTZ A. note une hyperplasie de l'endomètre, avec prolifération atypique, s'accompagnant de l'épidermisation de l'épithélium du col utérin ; mais, ici également, « la faculté de la muqueuse de réagir avec épidermisation diminue en s'éloignant de l'orifice du col vers le corps utérin ».

Ces observations concordantes nous mettent donc en présence de deux séries de faits parallèles : d'une part la « kératinisation remontante » du col utérin vers la corne, dans les expériences d'œstrinisation prolongée, à mesure que la dose s'accroît, lorsque les injections se prolongent ; d'autre part la capacité de prolifération et d'épidermisation de l'épithélium du sinus uro-génital, extrêmement prononcée dans la région où l'utérus entre en contact avec le sinus uro-génital.

En partisan de l'hypothèse de ZUCKERMAN, nous admettons, pour interpréter les modifications observées dans l'utérus ou dans les cornes utérines, que ce sont des cellules du sinus uro-génital, en métaplasie, qui prolifèrent, remontent dans les canaux de Müller où, comme dans le vagin, elles donnent naissance par multiplication rapide à un épithélium de type épidermique. La faculté de prolifération rapide et de migration des éléments donnant naissance à un épithélium squameux a d'ailleurs été notée par plusieurs histologistes (LOEB et ses collaborateurs en particulier, 1938).

Les adversaires de la théorie de ZUCKERMAN peuvent également interpréter les transformations épithéliales observées en admettant

que les cellules müllériennes véritables possèdent la potentialité de métaplasie et d'épidermisation, mais que les propriétés physico-chimiques dont dépend cette réaction physiologique s'accusent suivant un gradient croissant de l'extrémité supérieure vers l'extrémité inférieure des canaux de Müller. Ainsi, chez la souris, les potentialités morphologiques de ces tissus, qui forment une série continue à l'état pathologique ou à l'état normal, semblent associées à des gradations spécifiques de nature biochimique (SUNTZEFF V., BURNS E. L., MOSKOP M. LOEB L. 1938). Notons ici que nous avons mis en évidence que la teneur en glycogène des cellules de l'utérus de la souris nouveau-née, va en croissant, depuis la partie supérieure jusqu'à l'extrémité inférieure des canaux de Müller. On ne peut donc nier l'existence de variations de certaines propriétés physico-chimiques de ces cellules.

Le problème paraît d'autant plus complexe que l'épidermisation d'un épithélium primitivement unistratifié peut relever de facteurs extrêmement divers (frottement, agents irritants, etc.). Ainsi des conditions locales d'irritation, de réaction à des agents variés, peuvent prendre naissance dans les expériences d'oestrinisation prolongée et donner lieu à des transformations épithéliales qui ne seraient que des manifestations secondaires de l'influence de l'agent œstrogène. LOEB et ses collaborateurs ont d'ailleurs insisté (1938, 1939) sur la fréquence des altérations de nature précancéreuse ou cancéreuse dans les parties où deux surfaces épithéliales voisines ou opposées peuvent venir en contact et frotter les unes contre les autres (col, région des replis du col, partie supérieure du vagin). Ces auteurs concluent que ce phénomène mécanique constitue probablement un facteur important, contribuant au développement de ces néoformations épithéliales précancéreuses ou cancéreuses.

Nous pensons que ce sont des conditions de cet ordre qui déterminent le plus souvent l'épidermisation de l'épithélium müllérien. Les transformations épithéliales qui se produisent dans ce cas sont de toute autre nature que la réaction d'une cellule à un agent œstrogène. Mais, dans la plupart des cas, il paraît extrêmement vraisemblable que l'épidermisation, que l'on observe au niveau du col utérin et quelquefois dans l'utérus, soit simplement due à la prolifération des éléments du sinus uro-génital ; nous avons montré, dans la première partie de ce travail, qu'au cours de l'his-

togénèse de l'utérus, une lame de cellules du sinus remontait à l'intérieur de l'utérus et dans sa paroi ventrale ; le même phénomène paraît se retrouver chez d'autres animaux et, en particulier chez les primates, où les cellules du sinus pourraient se substituer sur une certaine étendue aux cellules müllériennes : « it is assured that in becoming part of the solid plate of cells, the sinus epithelium replaces cells of Müllerian origin ». (ZUCKERMAN S. et PARKES A. S. 1936).

L'étude histologique et embryologique ne peut donc nous apporter la solution du problème ; d'autres méthodes expérimentales seraient nécessaires pour décider entre les deux possibilités. Dans ce but, nous avons entrepris des essais pour isoler un canal de Müller d'un embryon avant qu'il n'ait atteint le sinus uro-génital, et le greffer à la mère. Un canal de Müller ou un fragment de canal ainsi prélevé n'a pu être « contaminé » par des cellules du sinus ; dans ces conditions, si son épithélium ne subit pas d'épidermisation sous l'influence d'une œstrinisation prolongée, cette expérience apporterait la preuve que la cellule müllérienne ne possède pas la capacité de subir la métaplasie épidermoïde sous un stimulus œstrogène.

Ainsi, jusqu'à preuve du contraire, nous considérons la réaction de l'épithélium müllérien aux substances œstrogènes, comme une réaction de « type glandulaire » (avec développement de processus renfermant des cellules sécrétrices), et la réaction de l'épithélium du sinus comme une prolifération de « type épidermique ».

L'intérêt de cette discrimination apparaît dans plusieurs cas où l'on observe, dans un organe donné, des réactions différentes de son épithélium au stimulus œstrogène, suivant les animaux sur lesquels on expérimente, ou même suivant les régions de l'organe chez quelques espèces : c'est ainsi que nous avons montré que, comme c'était le cas chez la souris, on devait considérer l'utricule prostatique de la plupart des mammifères mâles comme un dérivé du sinus uro-génital, lorsque l'œstrine provoque la kératinisation de son épithélium ; mais il est des cas, où l'utricule prostatique est un organe composé de glandes tubulaires dans lesquelles la métaplasie et la stratification ne se produisent pas sous l'influence des hormones œstrogènes ; il se peut que, dans ce cas, l'épithélium utriculaire représente l'épithélium müllérien véritable (non remplacé par l'épithélium du sinus uro-génital). Tel est le cas pour l'utricule de *Presbytis entellus* (ZUCKERMAN S. 1936). Dans le cas du Magot

d'Algérie (singe de Barbarie), la folliculine provoque deux réactions différentes dans l'utricule : « l'hyperplasie et la kératinisation ne se produisent que dans la partie inférieure du cul-de-sac utriculaire ; dans la région supérieure l'épithélium ne subit pas la métaplasie épidermoïde. Il est possible alors que la folliculine ait mis en évidence dans l'utricule deux régions différentes, l'une de potentialité vaginale, l'autre de potentialité utérine ; l'examen de l'organe normal ne permet pas d'établir une telle discrimination ». (COURRIER R. 1936). C'est de recherches embryologiques précises que l'on doit attendre la mise en évidence de la dualité d'origine des constituants de tels organes, dualité qui nous est si clairement révélée, sous l'action de l'œstrine, par l'extériorisation des potentialités différentes des tissus plus ou moins intimement intriqués. Chez la souris, de telles recherches nous ont montré que l'on retrouvait à la naissance, chez certains animaux, quelques cellules de type müllérien dans la partie supérieure de l'utricule prostatique ; mais, par des injections d'œstrine *au nouveau-né*, nous n'avons jamais pu obtenir la persistance ou le développement de cette portion müllérienne de l'utricule ; sans doute est-ce dû à ce que de tels éléments sont déjà en dégénérescence au moment de la naissance.

Nous envisagerons, dans la dernière partie de ce paragraphe, la signification des réactions de métaplasie épidermoïde qui ont été observées dans quelques organes n'ayant aucun rapport d'origine avec le sinus uro-génital ou les canaux de Müller. Tel est le cas des vésicules séminales où plusieurs auteurs ont observé une stratification de l'épithélium sous l'action des hormones œstrogènes. Nous admettons, ici aussi, sans pouvoir cependant en apporter la démonstration, qu'une telle métaplasie relève soit de causes mécaniques, soit de la présence, dans ces glandes, de cellules du sinus uro-génital. Nous avons vu que ces dernières étaient présentes au niveau de l'extrémité des canaux éjaculateurs et il est vraisemblable qu'à la faveur de la métaplasie, de telles cellules puissent remonter dans le canal et s'insinuer sous l'épithélium de la glande. Une telle conception est en accord avec les observations de BURNOWS H. qui constate que la métaplasie débute toujours en un point défini, la partie ventrale de l'extrémité urétrale du canal, puis s'étend à la glande (voir page 321). Quant aux modifications qui se produisent dans l'épididyme ou les canaux déférents sous

l'action de la folliculine, elles sont pour nous d'une nature tout autre que celle d'une métaplasie épidermoïde. Nous avons injecté du benzoate d'œstrone à des souris mâles pendant plus d'un an sans jamais observer la formation d'un épithélium stratifié de type épidermique, dans ces organes. La même constatation a été faite par LACASSAGNE A. sur un très grand nombre de souris soumises à des traitements prolongés à l'œstrone (observations non publiées).

VII. — Variations de la sensibilité de l'épithélium du sinus uro-génital.

Elles se manifestent à la fois dans l'espace et dans le temps ; nous avons montré tout d'abord que, chez l'embryon, la région la plus sensible à l'action hormonale était la partie supérieure dorsale du sinus. A ce niveau, les changements épithéliaux sont beaucoup plus prononcés que dans le reste du canal uro-génital du mâle ou de l'urètre des femelles. Chez ces dernières, la portion vaginale, isolée en cordon dorsal, semble avoir conservé une capacité de métaplasie aussi grande que celle de la partie supérieure ; par contre l'urètre se modifie moins facilement.

Comme nous l'a montré l'étude des souris mâles intersexuées adultes, l'épidermisation de l'épithélium entré en métaplasie chez l'embryon, se manifeste rapidement au cours des jours qui suivent la naissance et les couches épithéliales superficielles se kératinisent. Mais il apparaît alors de grandes variations dans la sensibilité de l'épithélium du sinus et de ses dérivés : c'est toujours dans la région dorsale du sinus proprement dit, que l'épidermisation apparaît le plus précocement ; or, c'est également de cette zone que tirent origine certains dérivés du sinus, cordons allant à la rencontre des voies génitales, glandes coagulantes, dont l'épithélium subit très rapidement la transformation épidermoïde. Au contraire, le reste du canal uro-génital du mâle ou l'urètre de la femelle ne subissent plus, chez l'adulte, que difficilement la même modification.

L'étude histologique de cette région du tractus génital des souris traitées seulement à l'état adulte ou dans les jours qui suivent la naissance, par des hormones œstrogènes, conduit aux mêmes observations : pour donner une idée de l'ordre de la sensibilité, chez l'adulte, des différents épithéliums du sinus, nous citerons à titre

d'exemple, le cas d'une souris mâle recevant depuis sa naissance des injections de benzoate d'oestrone (50 γ par semaine). Cette femelle a été sacrifiée à l'âge de six mois et son appareil génital examiné en coupes sériees. La kératinisation intéresse la totalité des glandes coagulantes, leurs canaux excréteurs, et l'on peut observer également quelques îlots de métaplasie dans l'épithélium au niveau où les canaux éjaculateurs s'abouchent dans l'urètre : mais l'épithélium de l'urètre a conservé son type normal sur la totalité de son parcours ; l'épithélium des vésicules séminales a pris le type castrat ainsi que celui des canaux éjaculateurs : dans les différents tubules prostatiques, la transformation épithéliale qui s'est produite n'est pas de nature épidermoïde : il y a simplement stratification de l'épithélium qui est formé de petites cellules à noyaux anguleux, polygonaux, fortement colorés par l'hémalum, rappelant un peu ceux de l'urètre. Nous avons pu faire des constatations analogues sur une cinquantaine de souris traitées dans des conditions identiques : ce n'est qu'à la suite d'une oestrinisation prolongée que se révèlent les potentialités d'évolution épidermoïde dans ces différents organes et, en particulier, qu'apparaissent cet épaissement et cette kératinisation de l'épithélium uretral et de celui des glandes périurétrales qu'ont décrit LACASSAGNE A. et BURROWS H. en 1935.

Une très grande différence de sensibilité entre les diverses régions de l'épithélium provenant du sinus, apparaît donc chez l'adulte. Elle correspond à celle qui se manifestait déjà chez l'embryon, mais les seuils de réaction sont devenus beaucoup plus distincts. L'étude faite chez l'embryon rend donc compte de la sensibilité particulière des glandes coagulantes de la souris et de l'épithélium qui tapisse l'extrémité des canaux éjaculateurs : tous deux dérivent en effet de cette région dorsale supérieure du sinus, région de sensibilité privilégiée : cette constatation ramène donc le problème à l'examen des mécanismes grâce auxquels le sinus a acquis cette potentialité réactionnelle et aux variations de sa répartition ou de son intensité. Nous touchons ici à un problème de détermination de propriétés cellulaires, que les méthodes expérimentales utilisées ici ne nous permettent pas de discuter.

LES POTENTIALITÉS DES CELLULES DU SINUS URO-GÉNITAL.

Après la naissance se manifeste une diversification dans les différents épithéliums dérivant du sinus, épithéliums qui étaient morphologiquement semblables chez l'embryon :

Nous avons jusqu'ici délibérément laissé de côté l'action de l'hormone mâle sur l'épithélium du sinus et de ses dérivés ; chez l'embryon, nous avons vu que cette hormone provoquait une stimulation du développement des glandes annexes mâles issues du sinus ; cette action se poursuit chez l'adulte et les cellules de l'épithélium de ces diverses glandes accessoires prennent, sous l'action hormonale mâle, des caractères histologiques très particuliers et manifestent un caractère glandulaire. Un autre type particulier, très différent de celui des glandes accessoires, est pris par l'épithélium de l'urètre et nous avons vu enfin que, chez la femelle, l'épithélium vaginal dérivé du sinus conservait sa capacité d'épidermisation ou celle de subir la mucification.

L'étude embryologique, et l'examen histologique aussi poussé que les techniques actuelles permettent de l'effectuer, ne nous révèlent qu'un type morphologique dans les constituants des parois du sinus uro-génital de l'embryon. Si cette observation correspond à la réalité, s'il n'existe réellement qu'une seule sorte de cellule prenant part à l'édification du sinus, il faut admettre que ces cellules possèdent toutes des potentialités multiples ou, que sous un même type morphologique, existent des potentialités différentes ; dans ce dernier cas c'est à une répartition différente de ces « espèces » cellulaires, physiologiquement distinctes et morphologiquement indistinguables, que seraient dues les variations de sensibilité de l'épithélium du sinus et ses capacités de réactions différentes suivant les régions, aux différentes hormones.

Mais il est des cas, comme celui des glandes coagulantes de la souris, ou du vagin (1), où l'on peut semble-t-il affirmer que la même cellule peut réagir dans deux sens opposés à deux stimulus différents ; on doit donc admettre que de telles cellules sont au moins

(1) GRICOUROFF G. a récemment montré (1941) que ce sont les cellules basales de l'épithélium vaginal du cobaye qui possèdent des fibrilles épidermiques, c'est-à-dire qui ont la capacité de subir l'évolution épidermique, qui évoluent également vers le type muqueux.

bipotentielles. L'hormone androgène provoque, par exemple, la manifestation normale et dominante des cellules de la glande coagulante qui prend sous ce stimulus son aspect habituel de haute cellule cylindrique glandulaire ; mais une stimulation œstrogène prolongée fait apparaître l'autre potentialité qui existait à l'état latent dans la même cellule, l'épidermisation de cet élément.

Une telle bipotentialité cellulaire, s'extériorisant sous l'effet de deux stimulus hormonaux différents, a été mise en évidence pour plusieurs espèces cellulaires ; ce phénomène n'est d'ailleurs pas particulier aux Mammifères et une étude précise en a été entreprise récemment par WIGGLESWORTH V. B. chez des Hémiptères. Les considérations formulées par l'auteur méritent d'être rapportées ici ; la réalisation des processus de la métamorphose doit, pour l'auteur, s'interpréter ainsi : « each cell contains two enzyme systems, imaginal and nymphal ; the moulting hormone initiates the process of growth and cuticle formation in the cell and when it alone is present, the imaginal system is activated and leads to the secretion of imaginal cuticle ; the inhibitory hormone activates the nymphal systems ; it acts perhaps as a « co-enzyme »... even after the assumption of the adult form, the nymphal system must be supposed to remain intact within some of the cells at least ; for when the adult is caused to moult, this system may be activated once more and a nymphal cuticle is laid down ». (WIGGLESWORTH 1940).

Un parallèle assez serré pourrait être établi entre ces processus, et le comportement des cellules du sinus, sous l'action des deux hormones ; on peut admettre que chaque élément cellulaire du sinus embryonnaire contient au moins deux systèmes d'enzyme, dont l'un est activé par l'hormone mâle, l'autre par l'hormone œstrogène ; les deux persistent après la naissance puisque, lorsque l'hormone œstrogène est introduite dans l'organisme adulte, la métaplasie épidermique de l'épithélium prend naissance, consécutivement sans doute à la réactivation du second système, qui persistait à l'état latent. Cette comparaison est d'autant plus intéressante que nous avons pu mettre en évidence, chez l'embryon, les effets antagonistes des hormones androgènes et œstrogènes qui avaient été observés chez l'adulte par plusieurs expérimentateurs (DE JONGH J. E. 1935, RUSCH P. H. 1937, DE JONGH et VAN DER WOERD A. 1938). Si l'on injecte à une souris en gestation un mé-

lange, en proportion variable, de propionate de testostérone et de dipropionate d'œstradiol, le processus de métaplasie épithéliale ne prend pas naissance dans le sinus ou, en tous cas, il n'est que très peu marqué ; des effets analogues sont obtenus chez *Rhodnius* lorsque l'hormone de la mue et l'hormone nymphale sont présentes ; dans les deux cas il n'y a sans doute qu' « antagonisme » ou « inhibition » apparents. Des deux systèmes présumés, c'est sans doute celui qui agit le plus rapidement ou qui est le plus fortement activé qui se manifeste quand la cellule est soumise aux deux stimuli en même temps.

Sans pouvoir actuellement apporter de preuve en faveur de ces considérations théoriques, nous en faisons une hypothèse de travail dont la valeur explicative ne peut être négligée.

Des recherches embryologiques précises sur l'origine de ces cellules du sinus uro-génital doivent être entreprises (1) et, parallèlement, l'étude des réactions de ces éléments aux stimuli hormonaux, aux différents stades de l'organogénèse ; peut-être nous renseigneront-elles sur l'époque où ces différentes potentialités cellulaires sont acquises, et sur les mécanismes de leur détermination. Nous touchons là à des problèmes d'embryologie causale et de nouvelles techniques expérimentales devront être mises en œuvre pour essayer de les résoudre.

* * *

Conclusions.

Le sinus uro-génital embryonnaire présente une grande plasticité vis-à-vis de l'action modelante des hormones génitales :

a) Il subit sous leur action, des réactions d'ordre topographique, des mouvements d'ensemble, un modelage de sa forme : Sous l'effet d'un stimulus hormonal androgène, le sinus uro-génital des embryons femelles donne naissance à un canal uro-génital *indivis*, c'est-à-dire à un urètre mâle. Sous l'effet d'un stimulus hormonal

(1) Nous rappellerons que ZUCKERMAN S. émet l'hypothèse que les différents tissus réagissant par métaplasie épidermoïde à l'action œstrogène, ont une origine ectodermique. Nous n'avons actuellement, chez la souris, aucun renseignement précis sur la part prise par l'ectoblaste ou l'endoblaste dans l'histogénèse du sinus uro-génital.

œstrogène, le sinus uro-génital des embryons mâles subit un cloisonnement longitudinal qui isole un cordon vaginal dorsal et un urètre femelle antérieur. Une action hormonale peut donc inhiber ou déclencher les mouvements morphogénétiques qui, modelant le sinus uro-génital indifférencié, concourent à l'histogénèse du canal uro-génital chez le mâle, à celle de l'urètre et du vagin chez la femelle.

b) Les cellules épithéliales de ses parois subissent, sous l'action des hormones œstrogènes une métaplasie et une multiplication ; ces transformations morphologiques et cette prolifération s'accompagnent d'un épuisement de leurs réserves en glycogène. Cette capacité de réaction est indépendante du sexe.

La métaplasie épidermoïde provoquée par l'action œstrogène s'observe dans tous les dérivés du sinus uro-génital (utricule prostatique, glandes coagulantes, cordons sinusaires du mâle ; cordon vaginal, urètre, cordons sinusaires de la femelle). Cette réactivité spéciale représentant une propriété fondamentale des cellules épithéliales constituant les parois du sinus uro-génital embryonnaire se manifeste également chez les adultes des deux sexes : telle est l'origine du parallélisme des réactions que l'on observe dans certaines parties du tractus génital des Mammifères mâles et femelles adultes œstrinisés : (métaplasie épidermoïde des glandes coagulantes de la souris, de l'utricule prostatique, de l'urètre, etc.). Ces réactions, dites paradoxales, ne représentent simplement que l'extériorisation, chez le mâle, de propriétés physiologiques communes aux cellules du sinus des embryons des deux sexes et par conséquent identiques à celles que possèdent les cellules vaginales de la femelle. Ces constatations apportent une démonstration de l'hypothèse de ZUCKERMAN, postulant que la métaplasie et la stratification épithéliale provoquées dans le tractus génital des Mammifères par les hormones œstrogènes représentent la réaction primaire d'un tissu dans le développement duquel l'épithélium du sinus uro-génital a joué un rôle.

Les diverses régions de l'épithélium du sinus uro-génital embryonnaire présentent entre elles des différences de sensibilité aux hormones œstrogènes ; le territoire de sensibilité maximum correspond au sommet de la paroi dorsale du sinus.

En outre, dans certaines régions du sinus, les cellules sont bipotentielles ou pluripotentielles, ayant à la fois la propriété de réa-

gir dans le sens glandulaire à l'effet des hormones androgènes, et dans le sens épidermique au stimulus hormonal œstrogène.

L'étude expérimentale révèle ainsi, dans les parois épithéliales du sinus uro-génital, une diversité et intrication de potentialités physiologiques, que l'étude morphologique n'avait pu déceler.



CHAPITRE IV

L'action modelante des hormones génitales vis-à-vis de l'ébauche des organes génitaux externes.

C'est un des exemples les plus frappants de l'action morphogène des hormones, que nous offre la transformation complète de l'ébauche du tubercule génital d'un embryon d'un sexe donné, en des organes génitaux externes absolument identiques à ceux de l'animal du sexe opposé.

Ici la réalisation expérimentale s'est montrée pleinement efficace et a atteint toute son ampleur :

Nous ne ferons que rappeler la transformation du tubercule génital du fœtus femelle en un pénis complet et fonctionnel chez l'adulte. Toutes les caractéristiques du pénis du mâle ont pu être retrouvées dans l'organe copulateur de cette femelle ; les organes génitaux externes de ces femelles sont, dans bien des cas, à tel point semblables à ceux du mâle qu'il nous a été quelquefois impossible de distinguer le sexe de l'animal d'après son seul aspect extérieur.

La transformation du tubercule génital des fœtus mâles en un tubercule génital de type femelle (clitoris et cordon vaginal) a également été réalisée ; nous n'avons pu suivre l'évolution de cette transformation chez l'adulte, mais, à la naissance, les organes génitaux externes de ces mâles féminisés sont, dans beaucoup de cas, semblables à ceux des femelles de la même portée.

Il était nécessaire de rapprocher ici ces deux réalisations expérimentales car ces deux transformations sont intimement liées : elles ne représentent que le modelage, suivant deux directions divergentes, d'une même ébauche, commune aux deux sexes ; le matériel cellulaire et tissulaire qui constitue cette ébauche, sera utilisé de deux façons différentes suivant la nature sexuelle de l'influence

hormonale à laquelle il sera soumis. Soumis à une influence androgène puissante, il sera entièrement utilisé pour donner des organes génitaux externes entièrement de type mâle : un pénis complet sera édifié et corrélativement aucune ébauche vaginale ne pourra se constituer ; inversement sous l'action d'un stimulus œstrogène intense c'est vers le type femelle pur qu'évoluera l'ébauche du tubercule génital du mâle, sans qu'aucune ébauche pénienne n'apparaisse. Si l'influence hormonale modelante est insuffisante, une partie du matériel de l'ébauche ne pourra pas subir son action ; il en résultera l'édification d'un organe incomplet, avec possibilité d'évolution, vers le type sexuel opposé, du matériel non transformé.

C'est ce mode spécial d'histogénèse, ces raisons d'ordre embryologique, qui font que l'on ne peut rencontrer, chez un même individu, un vagin et un pénis absolument complets ; c'est ce que l'on peut encore traduire sous forme de la loi suivante : *lorsque les deux types d'organes génitaux externes coexistent chez le même individu, l'un des deux organes doit obligatoirement présenter une déficience de constitution*. Cette déficience peut souvent être minime, un examen approfondi permet toujours de la déceler. Toute l'étude des intersexués expérimentalement obtenus vérifie entièrement cet énoncé.

Un second point intéressant est celui qui est relatif à la succession des étapes de la morphogénèse de ces organes génitaux : l'édification de ces organes est intimement liée à l'évolution du sinus uro-génital, elle représente la continuation des mouvements et des transformations qui ont modelé la partie supérieure du sinus ; ces transformations débutent pendant la vie intra-utérine, et en particulier l'ébauche du cloisonnement de la partie médiane et inférieure du sinus, c'est-à-dire la formation de l'ébauche du cordon vaginal, débute dans les tout derniers stades de la vie fœtale. C'est la raison pour laquelle une action hormonale intervenant après la naissance, n'a jamais pu aboutir à une inversion totale de l'histogénèse des organes génitaux externes, et en particulier à la transformation de l'ébauche clitoridienne en un pénis complet (voir RAYNAUD A. 1938). Lorsque nous sommes en présence d'anomalies des organes génitaux externes « spontanées » l'état de transformation qui a été atteint doit donc nous renseigner sur le stade auquel est intervenu l'influence hormonale perturbatrice ; en particulier, l'édification d'un pénis complet chez une femelle génétique

ou d'un vagin bien conformé chez un mâle génétique trahit la précocité de l'intervention hormonale et en fait remonter l'origine à l'époque de la vie intra-utérine.

Toutes ces expériences nous indiquent en outre l'origine des malformations des organes génitaux externes que des observations innombrables relatent chez les animaux et chez l'homme depuis la plus haute antiquité. L'étude expérimentale entreprise nous indique quel est le déterminisme de ces anomalies et en précise l'histogénèse. Toutes les étapes, tous les stades intermédiaires entre le type mâle et le type femelle des organes génitaux externes, ont pu être obtenus chez la souris, et les photographies des planches III et VIII illustrent ces transformations progressives chez les nouveau-nés des deux sexes.

Il serait d'ailleurs injuste de terminer cette analyse de l'influence hormonale sur les ébauches des organes génitaux externes sans rappeler que, déjà depuis plus de trente ans, le rôle de l'hormone testiculaire dans les dernières étapes de cette morphogénèse, avait été découvert : RETTERER E. et LELIÈVRE A. (1912, 1913) RETTERER E. et NEUVILLE H. (1913) avaient montré que la castration du chat adulte provoquait la régression des épines cornées (odontoïdes) du pénis et leur remplacement par des bourgeons glandulaires ou des dépressions de l'épithélium (cryptes épithéliales) ; lorsque la castration était faite chez l'animal jeune, les mêmes auteurs avaient constaté que les deux lames épithéliales du repli balano-préputial ne se décollaient pas, le gland restant soudé au fourreau.

Enfin, les homologies entre les deux types sexuels d'organes génitaux externes avaient depuis longtemps été établies, et leur bipotentialité évolutive entrevues. Parmi tout un ensemble d'énoncés, nous citerons seulement ici l'un des plus caractéristiques, l'opinion de RETTERER E. et LELIÈVRE A. (1913) : « quant aux cellules qui constituent le clitoris elles possèdent les mêmes qualités originelles et évolutives que chez le mâle : le prolongement glandulaire des corps caverneux débute à l'état d'un cordon de cellules conjonctives serrées et par place elles se transforment chez l'adulte en tissu osseux. Les ébauches des organes génitaux externes sont identiques dans les deux sexes ; si leur croissance est inégale et si la différenciation se fait pendant la période embryonnaire, c'est-à-dire sous la seule influence du testicule ou de l'ovaire, elles ne conservent pas moins les mêmes propriétés d'élaborer des tissus de même espèce de l'un et l'autre sexe ».

Dès 1916, LIPSCHUTZ A. puis SAND K (1918), MOORE (1921) avaient expérimentalement montré que l'ébauche clitoridienne possédait la capacité d'évoluer en grande partie vers le type pénien.

Mais il avait cependant fallu attendre jusqu'à des dates plus récentes (1936, 1937) pour obtenir la réalisation expérimentale de

l'inversion totale de l'histogénèse des ébauches des organes génitaux externes femelles. La transformation du clitoris en un pénis complet, et la transformation de l'ébauche pénienne en un clitoris et un vagin, que nous avons réalisées respectivement en 1937 et 1939 chez la souris, apportent, avec les résultats comparables qu'ont obtenus DANTCHAKOFF chez le cobaye, GREENE, BURRILL et IVY chez le rat, la pleine confirmation des vues de nos devanciers, en même temps que l'élargissement des possibilités qu'ils avaient entrevues et surtout leur démonstration expérimentale.

Conclusions.

L'ébauche des organes génitaux externes de l'embryon est bi-potentielle et, comme celle du sinus uro-génital, elle est capable d'évoluer, dans les deux sexes, vers le type mâle ou vers le type femelle : l'ébauche clitoridienne a été amenée par une action androgène à donner naissance à un véritable pénis, qui, chez l'adulte, s'est révélé fonctionnel ; une action hormonale œstrogène détermine la transformation en clitoris, de l'ébauche pénienne des embryons mâles. Si le stimulus hormonal qui détermine l'histogénèse normale des organes génitaux externes (ou celui qui provoque l'inversion du type sexuel de cette histogénèse) n'a pas l'intensité suffisante, il en résulte la formation d'organes incomplets, anormaux, intermédiaires entre le type mâle et le type femelle. Une ébauche unique donnant naissance, par deux modes d'histogénèse distincts, à un pénis ou à un clitoris, il en résulte que, lorsque les deux types d'organes génitaux externes coexistent chez le même individu, l'un d'entre eux présente une déficience de constitution.



CHAPITRE V

Comparaison entre les résultats obtenus dans les expériences d'intersexualité hormonale réalisées chez la souris et les modifications de la différenciation sexuelle observées chez les free-martins.

Nous avons examiné déjà (1938) quelques points particuliers de ce problème. Nous devons en reprendre ici l'étude critique en tenant compte des faits établis depuis cette date.

Des différences particulièrement importantes, entre le phénomène du free-martin et l'intersexualité expérimentale, doivent d'abord être mises en évidence : 1^o dans les conditions dans lesquelles « l'expérience » est réalisée dans les deux cas ; 2^o dans ses résultats.

1^o DIFFÉRENCE DANS LES CONDITIONS DANS LESQUELLES A LIEU L'EXPÉRIENCE.

a) Dans le cas du free-martin la grande précocité de la réalisation des anastomoses vasculaires entre les deux jumeaux (1) (l'existence de free-martins de 32 millimètres est établie (BISSENETTE T. H. 1928)) permet la possibilité de l'introduction, extrêmement précoce, des substances actives d'un embryon dans la circulation de son partenaire en parabiose.

Dans nos expériences d'intersexualité réalisées chez la souris, l'hormone mâle n'est introduite que beaucoup plus tardivement dans la circulation du fœtus femelle : il faut que les embryons soient implantés dans la paroi utérine, ce qui ne se produit pas avant la fin du cinquième ou le début du sixième jour.

(1) La rencontre des deux vésicules allantoïdiennes des deux embryons de veau pouvant se produire au stade de 15 mm., la réalisation des anastomoses vasculaires est possible dès ce stade.

b) Dans le phénomène du free-martin, ce sont des « substances embryonnaires » qui passent d'un fœtus à l'autre. Dans nos expériences c'est au contraire un corps chimique, que nous savons être produit par des gonades de l'adulte, que nous introduisons dans un organisme embryonnaire.

c) Dans le phénomène du free-martin, les connexions vasculaires établies entre les deux embryons de sexe opposé, entraînant le mélange des circulations, permettent la possibilité d'une interaction entre les substances véhiculées et même celle d'une transformation bilatérale des sécrétions embryonnaires. Ceci n'est pas possible dans nos expériences.

d) Enfin il n'est pas *a priori* évident, que les embryons de veau d'une part et les embryons de souris de l'autre, réagissent de la même façon à un même stimulus hormonal. Tant que les effets du propionate de testostérone, introduit précocement dans la circulation de l'embryon de veau, n'auront pas été étudiés, nous devons tenir compte, dans nos raisonnements, de la possibilité de réaction différentielle des deux organismes embryonnaires.

2° DIFFÉRENCE DANS LES RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE.

α) Chez le free-martin, la modification la plus importante et toujours observée intéresse la gonade : inhibition de la deuxième prolifération corticale de l'épithélium germinale, ou désorganisation du cortex déjà établi, stimulation de la zone médullaire de la gonade avec, dans quelques cas, formation de cordons épithéliaux semblables aux tubules séminaux stériles du mâle.

Chez la souris, au contraire, l'ovaire n'a pas été modifié par l'introduction de l'hormone dans la circulation embryonnaire, du moins n'avons-nous pas constaté de transformations morphologiques ayant un caractère net d'intersexualité : aucune inhibition importante de la prolifération corticale n'existe, aucun cordon épithélial rappelant les tubules séminifères du mâle ne s'est formé.

β) En ce qui concerne les voies génitales, on observe chez le free-martin la stimulation des canaux de Wolff (surtout leur partie supérieure dans la région proche de la gonade) et l'inhibition des canaux de Müller. Chez les souris femelles provenant de mères recevant de la testostérone nous n'avons observé au contraire qu'une inhibition extrêmement légère du développement des canaux de

Müller ; par contre les canaux de Wolff étaient presque toujours bien développés, dans toute leur longueur, et quelquefois dilatés dans leur portion supérieure.

γ) Une autre différence s'observe encore dans le tractus génital des deux embryons femelles modifiés : Chez le free-martin les organes génitaux externes restent presque toujours du type femelle. Chez la souris c'est au contraire avec la plus grande facilité que nous provoquons l'inversion du type sexuel du sinus et du tubercule génital, la masculinisation des organes génitaux externes.

δ) Enfin, le free-martin, femelle génétique, semble n'avoir provoqué aucune modification de son partenaire mâle : les canaux de Wolff de ce dernier sont bien développés, ses canaux de Müller ne se sont pas développés, ses organes génitaux ont conservé le type mâle. Chez les souris mâles provenant de mères ayant reçu des injections d'œstradiol, nous avons observé par contre l'inhibition de toutes les voies génitales mâles (canaux de Wolff et glandes annexes), le développement des canaux de Müller, l'inversion du type sexuel des organes génitaux externes.

Essai d'interprétation des différences observées dans les résultats des deux « expériences ».

Parmi toutes les différences qui existent dans les conditions de réalisation des deux catégories d'expériences, il nous est, à l'heure actuelle, possible de déterminer quelles sont les plus importantes. Une série de faits d'observations, et surtout les résultats expérimentaux acquis par l'étude des effets de la parabiose chez les Batraciens larvaires, permettent semble-t-il de préciser les causes des divergences observées dans les deux cas. Et c'est ainsi que cette étude expérimentale de l'intersexualité hormonale chez les Mammifères, et les recherches parallèles effectuées dans les autres classes de Vertébrés, nous conduisent à reconsidérer, sous un angle nouveau, le problème du free-martin : les premières hypothèses émises par LILLIE, KELLER et TANDLER en 1916 paraissaient expliquer d'une façon satisfaisante l'ensemble du problème du free-martin ; les travaux expérimentaux de ces dernières années nous conduisent cependant à les modifier, à les corriger et à les compléter. C'est surtout à WITSCHI E. que l'on doit d'avoir mis en évidence l'imprécision de ces premières vues théoriques ; c'est en tenant compte

des nombreuses observations qu'il a effectuées sur les Urodèles que cet auteur a été amené à édifier une nouvelle théorie explicative de la genèse des free-martin bovins ; nous l'examinerons brièvement au cours de cette discussion.

En admettant tout d'abord que les deux agents en cause dans le cas du free-martin et dans celui de l'intersexualité expérimentale soient semblables, le stade différent du développement embryonnaire auquel ils interviennent, ou la concentration à laquelle ils agissent, peuvent être des facteurs importants dans l'établissement des divergences observées : il se peut que l'intervention hormonale que nous n'effectuons qu'au septième jour de la gestation chez la souris, ne soit pas assez précoce pour entraîner une modification de la gonade ; il se peut également que chez le free-martin, l'effet hormonal ne soit pas assez tardif, assez prolongé, pour entraîner une modification de la différenciation sexuelle des organes génitaux. Enfin nous injectons à la souris des doses variant entre 2,5 et 25 mgr. de propionate de testostérone : nous ne connaissons pas quelle est la proportion de la quantité injectée qui pénètre dans la circulation des embryons : peut-être des doses plus élevées pénétrant dans l'organisme foetal auraient-elles des effets plus profonds sur la différenciation des gonades ou l'évolution du système müllérien.

Mais rien ne nous autorise, actuellement, à admettre l'identité des agents en cause dans l'intersexualité expérimentale et dans le cas du free-martin. Les substances intervenant dans les deux cas, hormone mâle de l'adulte et substance embryonnaire du partenaire mâle, sont peut-être d'une nature très différente. Que connaissons-nous de l'agent qui intervient chez le free-martin ? Tout ce que les observations effectuées nous autorisent à dire c'est qu'il s'agit d'une ou de plusieurs substances provenant du jumeau mâle et pouvant pénétrer dans le partenaire femelle par l'intermédiaire des anastomoses vasculaires. Mais la nature de ces substances reste encore énigmatique ; plusieurs hypothèses ont été faites à leur sujet : Pour LILLIE F. R. (1916) ce sont des « hormones sexuelles spécifiques » charriées par le sang ; de telles hormones proviendraient de la sécrétion de la glande interstitielle du mâle (CHAPIN C. L., 1917) ; de même, pour BISSONNETTE T. H., « it is concluded that a blood carried agent in the nature of a hormone is effective in

producing the free martin rather than an « organizer » of the type found in SPEEMAN'S work on early amphibian development ». Ce sont de telles hormones qui pénétrant dans la circulation du jumeau femelle inhiberaient le développement de l'ovaire et détermineraient l'évolution des voies génitales mâles.

En 1938, nous avons admis, sans les discuter, ces hypothèses proposées par les premiers auteurs qui se sont livrés à une étude systématique des free-martins bovins. On doit reconnaître qu'elles ne reposent toutefois que sur l'interprétation de simples observations, qu'elles n'ont aucune base expérimentale. Il est donc naturel que des recherches récentes aient conduit à les modifier. Nous avons exposé dans le chapitre précédent la conception de la différenciation sexuelle des glandes génitales des Vertébrés, élaborée par WITSCHI (1931-1939) à la suite de ses recherches sur les Amphibiens ; nous n'y reviendrons pas ici, nous rappellerons simplement que cet auteur admet l'existence de deux *substances inductrices embryonnaires*, la *cortexine* et la *médullarine* respectivement libérées par le cortex et la médulla et responsables de l'histogénèse sexuelle de la gonade. Ces deux inducteurs sont, pour l'auteur, totalement différents des hormones génitales de l'adulte ; introduits, au cours de la parabiose, dans l'organisme hétérologue, ils modifient la différenciation sexuelle de ses glandes génitales, sans affecter en aucune manière le développement des conduits génitaux et des caractères sexuels secondaires.

C'est là une notion de la plus haute importance, que des centaines d'expériences, réalisées dans les groupes de Batraciens les plus divers, paraissent avoir aujourd'hui définitivement établie ; de nombreuses raisons ont conduit WITSCHI à l'appliquer, dans sa totalité, au cas du free-martin (1). Dès lors ce ne serait plus « l'hor-

(1) Parmi celles-ci il en est une extrêmement convaincante : c'est qu'il existe de nombreuses espèces de Mammifères (chez les singes, l'homme, etc.) chez lesquelles, bien qu'il s'établisse des connections précoces entre les circulations embryonnaires d'un fœtus mâle et d'un fœtus femelle, on n'observe pas de modification de la différenciation sexuelle de la femelle génétique. Le cas des jumeaux d'*Ædipodimas geoffroyi* décrit par WISLOCKI (1938) en est un exemple frappant : « In spite of intimate fusion of the twins, involving anastomotic connections between their circulations, no evidence of free-martin's effects has been observed. Sex intergrades have not been noticed in post-natal animals. Moreover, examination of the external genitalia and gonads of heterosexual pairs of fetuses shows them to be identical with the respective male or female genitalia of like sexed pairs. »

Comment admettre que dans de tels cas « l'hormone mâle » du mâle n'in-

mone mâle » (en entendant par ce terme la sécrétion hormonale du testicule du jumeau mâle, qui agit sur les voies génitales) du partenaire mâle qui pénétrerait dans le jumeau femelle pour provoquer l'inversion de l'histogénèse sexuelle de l'ovaire, mais la substance inductrice libérée par la medulla du testicule en voie de différenciation : « one must therefore conclude that also in cattle twins the blood borne agent wich travels from the male to the female is not the male sex hormone but medullarin, the specific inductive substance of the differenciating testis » (WITSCHI E. 1939) ; et contrairement à l'idée généralement admise par la majorité des auteurs, ce ne serait pas cette substance mâle provenant du jumeau mâle qui provoquerait le développement des canaux de Wolff et des vésicules séminales du partenaire femelle ; la médullarine présumée n'agit pas en effet sur ces structures ; mais l'ovaire dont le cortex est inhibé, ainsi libéré de cette influence antagoniste prendrait non seulement une histogénèse sexuelle opposée, mais pourrait alors manifester ses capacités de sécrétion androgène : « at any rate the masculinisation of the secondary sex characters is distinctly under the control of the free-martin gonads and is not induced by hormones originating in the male co-twin » (WITSCHI E. 1939) (1). Telle est la nouvelle interprétation du free-martin, extrêmement séduisante, et qui renouvelle, sur des bases expérimentales cette fois, toutes les hypothèses explicatives jusqu'ici proposées (2).

fluence pas le partenaire femelle ? Par contre WITSCHI a établi que le passage des substances sexuelles morphogènes, de ces inducteurs présumés, d'un organisme à l'autre, n'était pas un fait général : Dans des expériences de parabioses réalisées entre certaines espèces de Batraciens, on constate cette absence « d'effet free-martin », les medullarines ne passant pas d'un partenaire à l'autre ; dans d'autres cas (*Amblystoma tigrinum* mâle en parabiose avec *A. maculatum* femelle, seule la médullarine inhibitrice pénètre chez la femelle, la médullarine stimulante n'étant pas transmise.

(1) Cette interprétation rend compte du fait bien connu, que le plus ou moins grand développement des canaux de Wolff du free-martin, ne peut être mis en relation avec l'importance des anastomoses vasculaires, c'est-à-dire avec la quantité d'hormone mâle qui aurait pu passer du mâle chez le jumeau femelle ; elle concorde aussi avec le fait que ce sont les portions des canaux de Wolff les plus proches des gonades qui sont en général le plus fortement stimulées (mais nous avons vu d'autre part, dans les expériences d'intersexualité effectuées chez la souris que c'était précisément ce segment supérieur des canaux de Wolff qui était le plus fréquemment dilaté chez les embryons femelles masculinisés).

(2) Il faut d'ailleurs noter que, dès 1912, LILLIE F. R. avait attiré l'attention sur le rôle de l'ovaire dans le développement des caractéristiques mâles du free-martin : faisant remarquer que l'un des premiers effets observables est la suppression du cortex ovarien, cet auteur ajoute : Combien des événe-

Sans faire la moindre allusion aux travaux de WITSCHI, DANTCHAKOFF V. reprend (1939) la discussion de la comparaison entre les effets provoqués chez l'embryon de cobaye par la testostérone et ceux que l'on observe chez les free-martins : Posant ainsi la question : « Les bases biologiques du « free-martinisme » et de « l'intersexualité hormonale » sont-elles les mêmes ? Cet auteur y répond par l'affirmative et invoque pour rendre compte des divergences observées, uniquement les facteurs de précocité d'action, de concentration hormonale que nous avons examinés précédemment. Le point de vue de M^{me} DANTCHAKOFF est nettement exposé dans ces lignes suivantes : « Le corps chimique passant chez les free-martins du frère jumeau à sa sœur produisant les mêmes effets dans les mêmes substrats tissulaires (gonades, conduits sexuels, glandes accessoires), que l'hormone mâle dans un germe femelle, ne peut être que de l'hormone mâle, de par sa structure et son action physiologique très semblable dans les deux cas. Les effets identiques chez les « free-martins » et les « intersexués hormonaux » sont fonction d'un dynamisme identique ; les différences dans son extériorisation étant en fonction des facteurs temps et intensité, qui ne sont pas absolument les mêmes dans l'application du même dynamisme à la même chaîne de réactions histogénétiques » (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1939).

Ces deux interprétations opposées correspondent d'ailleurs aux vues générales différentes des mêmes auteurs sur l'ensemble du problème de la différenciation sexuelle des Vertébrés. Dans cette discussion de l'existence et du rôle de substances embryonnaires différentes des substances hormonales proprement dites, c'est à l'expérimentation qu'il appartiendra de décider ; et actuellement toutes les expériences réalisées donnent nettement raison à WITSCHI.

Ainsi, comme nous venons de le voir dans les lignes précédentes, la possibilité d'une différence de nature des deux agents en cause (dans le free-martinisme et dans les expériences d'intersexualité)

ments ultérieurs sont dus à la simple suppression du tissu ovarien, et combien à l'action positive des hormones sexuelles mâles est plus ou moins problématique... nous devons ainsi admettre en principe, la possibilité que beaucoup des développements mâles des free-martins sont dus à la suppression d'inhibition normalement fournies par l'ovaire (*J. of exp. Zool.*, 1917).

pourrait être la cause principale des effets différents observés dans les deux cas. Dès 1938 nous avons d'ailleurs attiré l'attention sur une telle possibilité en faisant remarquer, au sujet de la non régression des canaux de Müller chez les souris femelles masculinisées, que chez le free-martin, « d'autres facteurs sont vraisemblablement en cause (soit que l'hormone mâle embryonnaire n'ait pas les mêmes propriétés que l'hormone mâle adulte, soit que d'autres hormones passent du partenaire mâle au partenaire femelle, etc...) » (RAYNAUD A., *Bull. Biol. France et Belgique*, 1938).

Il convient d'ailleurs de noter que même si nous réussissons ultérieurement à inhiber et inverser, par l'injection de propionate de testostérone, le développement de l'ovaire de l'embryon de souris, du rat ou du cobaye, cela ne nous autorisera en aucune manière à conclure que c'est la même substance qui agit au cours de la différenciation sexuelle normale du testicule, ou dans le cas du free-martin ; de telles inversions ont déjà été réalisées avec ces substances de l'adulte, chez les batraciens et les oiseaux, mais il est probable que, dans tous les cas, les hormones (comme les autres facteurs externes) n'agissent qu'indirectement et ne provoquent de telles inversions qu'en intervenant dans le jeu de l'antagonisme cortico-médullaire (voir chapitre I, page 6 (II)).

C'était dans le but d'apporter une base expérimentale à ce point particulier du problème du free-martin, que nous avons entrepris les expériences dont la description a fait l'objet du chapitre IV de la deuxième partie de ce travail. L'extrait des testicules des jeunes fœtus de veau, que nous avons utilisé, s'est montré incapable de provoquer l'inversion sexuelle des ovaires des embryons de souris et une masculinisation importante de leur tractus génital. L'absence de ces deux effets peut tenir à deux causes :

a) Notre extrait ne contenait pas les substances inductrices embryonnaires présumées, soit que celles-ci n'existent qu'en quantité extrêmement faible chez les fœtus dont nous avons prélevé les testicules, soit que de telles substances aient été perdues ou détruites au cours des manipulations chimiques effectuées. Nous rappellerons cependant ici que nous avons observé, chez plusieurs femelles d'une même portée, des interruptions et des désagréga-tions très marquées du cortex ovarien ; de tels effets peuvent simplement résulter d'une coïncidence, mais ils pourraient également

être dus à l'action de petites quantités de ces substances présumées, qui auraient été présentes dans notre extrait.

b) Le non développement des canaux de Wolff des embryons femelles de souris dont la mère avait reçu des injections de cet extrait de testicule de fœtus de veau est peut-être simplement la conséquence du fait que cet extrait ne contenait des hormones androgènes qu'en quantité très faible. Les propriétés mâles de l'extrait ont été incontestablement établies par son action sur le repli balano-préputial du clitoris des femelles injectées et sur la vésicule séminale de la souris mâle adulte castrée ; mais dans ces deux cas les effets que nous avons observés sur ces caractères sont identiques à ceux que produiraient de très faibles doses de propionate de testostérone, doses insuffisantes pour provoquer une intersexualité importante des embryons femelles de souris.

L'essai que nous avons effectué ne peut donc nous apporter les indications que nous recherchions ; ces expériences nous fournissent simplement la preuve de la présence d'une substance androgène (agissant sur les caractères sexuels des Mammifères adultes), dans les testicules des fœtus de veau très jeune. Un tel essai devra donc être repris sur une plus grande échelle en vue d'obtenir des indications plus précises sur la possibilité d'une action, ou sur l'absence d'action, sur la gonade de l'embryon femelle de souris.

Un dernier point important, qui mérite d'être examiné ici, est le sort du système müllérien chez le free-martin et son partenaire mâle. D'une part les canaux de Müller du free-martin entrent en régression, ou leur développement est fortement inhibé ; d'autre part les canaux de Müller du mâle en parabiose ne sont pas stimulés par « les hormones » du jumeau femelle. Dans le cas de l'intersexualité expérimentale au contraire, le propionate de testostérone, aux doses utilisées, n'a provoqué qu'une inhibition légère des canaux de Müller : chez les fœtus femelles l'évolution de ces voies génitales s'effectue à peu près normalement ; par contre, les hormones œstrogènes, le dipropionate d'œstradiol ou des composés synthétiques comme le dihydrostilboestrol, provoquent le développement des canaux de Müller des embryons mâles.

Il y a là une non concordance des faits d'observation et des résultats expérimentaux, au moins apparente. Peut-on concilier ces deux ordres de faits qui semblent opposés. L'atrophie plus ou

moins complète des canaux de Müller des free-martins pourrait résulter de l'inhibition du fonctionnement ovarien qui va de pair avec l'inversion de l'histogénèse sexuelle de cette glande. Elle peut aussi être la conséquence de l'action directe d'une hormone provenant du fœtus mâle (nous ignorons si plusieurs « substances » ne passent pas du jumeau mâle à la femelle). Pour BISSENETTE T. H. (1928), « l'hormone mâle » n'inhiberait pas seulement le développement des canaux de Müller mais serait un agent qui contribuerait d'une façon active à leur dégénérescence ; il est intéressant de rappeler ici que, dans plusieurs cas, on a pu obtenir expérimentalement la régression d'une catégorie des voies génitales par action de l'hormone génitale hétérologue : c'est ainsi que le propionate de testostérone inhibe le développement des canaux de Müller de l'embryon de poulet (WILLIER B. H., GALLAGHER T. F., et KOCH F. C. 1937) et des larves d'Amblystome (BURNS R. K. 1939) ; le dipropionate d'œstradiol injecté au rat ou à la souris en gestation arrête le développement des canaux de Wolff des fœtus mâles (GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C., 1938, 1939 ; RAYNAUD A. 1939). Il semble que, dans tous ces cas, cet effet soit la conséquence d'une action indirecte (peut-être par l'intermédiaire de la gonade) et puisse être contrebalancé par l'influence de l'hormone opposée (RAYNAUD A. 1940). Enfin l'androstérone et la déhydroandrostérone injectées avant le quatrième jour de l'incubation préviennent la formation des canaux de Müller de l'embryon de poulet ; dans ce cas c'est peut-être le mécanisme d'induction lui-même, présidant à la formation de ces canaux, que l'injection hormonale aurait perturbé (GAARENSTROOM J. H. 1939).

On peut donc admettre que la régression des canaux de Müller est due soit à l'inhibition du fonctionnement ovarien que provoque la médullarine présumée, soit à l'action d'une hormone génitale du mâle ayant elle aussi la capacité d'inhiber au moins le fonctionnement de l'ovaire.

Mais il est un effet extrêmement important, que nous avons mis pour la première fois en évidence dans nos expériences d'intersexualité hormonale chez la souris : c'est l'inhibition de la fusion des deux canaux de Müller des embryons (RAYNAUD A., 1941). Une telle inhibition a été observée chez quelques descendants femelles de mères ayant reçu des injections de doses élevées de propionate de testostérone (17 mgr. et au-dessus), et très fréquemment chez

les fœtus des deux sexes provenant de mères ayant reçu des injections d'un mélange de propionate de testostérone et de dipropionate d'œstradiol : Les deux canaux de Müller, quoique bien développés, peuvent rester complètement distincts depuis leur extrémité supérieure jusqu'à leur ouverture dans l'urètre. Il en résulte l'absence totale du corps utérin ; dans d'autres cas les deux canaux ne viennent en contact que sur une très courte étendue de leur paroi latérale ; les parois internes persistant ou ne disparaissant alors qu'incomplètement, le corps de l'utérus est inexistant ou rudimentaire. Tous les stades intermédiaires entre l'absence totale de l'utérus et son développement normal ont été observés.

L'intérêt de tels résultats réside dans le fait qu'ils reproduisent des malformations qui n'étaient jusqu'ici connues que par des observations, et que de telles anomalies sont particulièrement fréquentes chez les free-martins. C'est ainsi que CHAPIN C. L. n'a observé (1917) qu'un cas, dans une série de huit free-martins, où les deux canaux de Müller aient fusionné et encore dans ce cas (free-martin T 6) l'utérus est-il rudimentaire, l'union des deux canaux n'étant réalisée que sur une longueur de 1,9 mm.

Nous n'avons pas le droit, d'après ces seules expériences, de conclure que ces deux effets semblables chez la souris et le free-martin, sont dus à une cause identique ; néanmoins il est intéressant d'observer que c'est précisément chez le free-martin, organisme embryonnaire femelle soumis à une influence hormonale mâle, ou chez lequel a pu se réaliser un mélange d'hormone mâle et d'hormone femelle, que l'on observe fréquemment ce phénomène que nous obtenons expérimentalement chez les souris des deux sexes par l'effet du propionate de testostérone (et même plus facilement semble-t-il, par l'action conjuguée d'un mélange de propionate de testostérone et de dipropionate d'œstradiol).

Enfin le dernier effet qui sépare encore le cas du free-martin de celui de nos souris intersexuées, est l'absence d'action du jumeau femelle sur le jumeau mâle. Nos expériences ont définitivement établi que l'hormone œstrogène du Mammifère adulte a la capacité de provoquer le développement des canaux de Müller des embryons mâles et d'entraîner une inhibition du développement de leurs voies génitales mâles (canaux de Wolff et glandes annexes). LILLIE F. R. a depuis longtemps (1917) proposé une interprétation de l'action unilatérale observée chez le free-martin : pour lui aucun

conflit d'hormone n'est possible chez le free-martin car les hormones du mâle pénètrent dans le jumeau femelle au moment où les cordons de PFLUGER ont à peine commencé à se former, c'est-à-dire à une époque où les cellules interstitielles sont absentes de l'ovaire ; ce dernier est donc stérilisé ou inhibé avant qu'une hormone ovarienne ait pu être libérée ; ainsi le jumeau mâle est mis à l'abri, par sa propre action, des sécrétions de son partenaire femelle ; sa différenciation sexuelle pourrait donc s'effectuer normalement. Il serait néanmoins extrêmement important, avant d'accepter sans réserves une telle hypothèse, que des observations précises en confirment le point de départ ; il existe des cas où un cortex ovarien s'est développé chez le free-martin ; des mesures devront être effectuées avec précision dans les diverses parties du tractus génital du mâle avant de pouvoir affirmer qu'aucune de ces parties (diamètre des tubules séminifères, des canaux de Wolff, hauteur de leurs cellules, etc.) n'a réellement subi d'inhibition, même légère, dans son développement.

Cet examen sommaire nous montre donc combien il est difficile de répondre actuellement aux questions que nous avons posées au début de ce paragraphe. Cette difficulté apparaît d'autant plus grande, qu'il n'est pas établi que l'embryon de souris puisse réagir, à un même stimulus, comme réagit l'embryon de veau : nous avons insisté en particulier, en 1938, sur les différences qui existent entre l'histogénèse de l'ovaire de la souris et de l'ovaire de vache. Comme KINGERY H. M. l'a établi en 1917, la formation de l'ovaire de souris résulte, avant la naissance, d'une seule prolifération continue de cellules, à partir de l'épithélium germinatif ; il est impossible ici de faire une distinction entre une première prolifération (médullaire) et une seconde prolifération ou poussée corticale. La zone médullaire que l'on trouve plus tard dans l'ovaire de souris est de formation secondaire (BRAMBELL F. W., 1927) et non homologue à celle qui existe chez les autres Mammifères (chat, par exemple) et qui s'hypertrophie chez les free-martins. Il en est de même dans le cas du rat, et ce mode spécial d'histogénèse de la glande génitale est peut-être une des causes pour lesquelles nous n'avons pas observé, dans nos expériences d'intersexualité, cet « effet free-martin » particulier sur les gonades.

De nombreuses expériences devront être réalisées avant que l'on puisse déterminer d'une façon précise l'origine des dissem-

blances d'effets observés dans ces deux cas. L'examen comparatif que les expériences ci-dessus rapportées nous ont permis d'effectuer, nous a cependant donné des indications précieuses sur les causes dont l'effet paraît être prépondérant et sur les expériences à entreprendre pour vérifier ces déductions ; une telle comparaison a en outre l'intérêt d'amener l'investigateur à reconsidérer la théorie du free-martin, à en envisager une nouvelle hypothèse interprétative basée sur des données expérimentales récentes. Et ce problème particulier est intimement lié à la recherche plus générale du déterminisme de la différenciation sexuelle de l'ensemble du tractus génital de tous les Vertébrés.

Conclusions.

Des conditions extrêmement différentes président à la réalisation du phénomène du free-martin et à la réalisation expérimentale de l'intersexualité hormonale : dans le premier cas ce sont des substances embryonnaires qui passent d'un fœtus à l'autre : dans le second c'est une hormone génitale (provenant des glandes génitales de l'adulte) ou une substance synthétique voisine, qui est introduite dans un organisme embryonnaire. C'est très vraisemblablement aux différences qui existent dans la nature chimique des agents qui entrent en jeu dans les deux cas, que sont dues la plupart des différences observées dans ces deux expériences se rapportant à l'état des canaux de Müller et des glandes génitales. Les autres différences dans les effets constatés, relèvent sans doute des facteurs temps et concentration.



CHAPITRE VI

Neutralité du soma chez la souris.

Pouvons-nous considérer l'embryon de souris à un stade précoce de son développement comme sexuellement neutre ? Autrement dit, cet embryon, quel que soit le sexe génétique de ses cellules, est-il capable de donner naissance (sous certaines influences) à un adulte de l'un quelconque des deux sexes, avec toutes ses particularités sexuelles ? Cette question qui est contenue dans les dénominations de « neutralité du soma » ou mieux encore d'« équipotentialité du soma » implique une égalité des potentialités de développement des embryons des deux sexes. Elle postule la présence, à un moment donné, de rudiments communs ou d'ébauches latentes identiques, chez l'embryon mâle et chez l'embryon femelle.

Les hormones génitales d'un type sexuel donné nous révèlent, lorsqu'elles sont introduites dans l'organisme embryonnaire de sexe opposé, les potentialités évolutives de ces ébauches qui normalement n'auraient pas évolué ou auraient subi une histogénèse totalement différente. Les effets ainsi produits par ces actions hormonales ont été décrits dans les chapitres précédents, au cours de l'étude des modifications expérimentales de la différenciation sexuelle des embryons. La question posée au début de ce paragraphe revient donc à celle-ci : Avons-nous le droit de conclure, des effets observés actuellement, qu'il existe chez l'embryon de souris des deux sexes, les primordiums doubles et les territoires bipotentiels qui lui permettent de réaliser phénotypiquement l'un quelconque des deux sexes, avec toutes ses particularités ?

Pour répondre d'une façon précise à cette question, nous devons examiner successivement les capacités évolutives des différentes régions de l'appareil génital des embryons. Nous envisagerons d'abord le cas des glandes génitales puis celui du reste du tractus génital.

a) Glandes génitales.

L'étude embryologique montre qu'il se produit, dans l'ébauche de la glande génitale, une prolifération de l'épithélium germinatif, semblable dans les deux sexes. Le « noyau épithélial » ainsi constitué évoluera ensuite différemment chez le mâle et chez la femelle, mais, du neuvième au onzième jour de la vie intra-utérine, la morphologie et l'histogénèse de cette ébauche sont identiques chez tous les fœtus. C'est entre le onzième et le douzième jour que débute la différenciation sexuelle de la gonade indifférente en testicule ; celle de l'ovaire ne commence qu'au douzième jour. Il ne nous a pas été, jusqu'à présent, possible d'inverser, par une action hormonale l'histogénèse de la glande génitale du mâle ou de la femelle. Nous n'avons pu provoquer la formation, dans l'ovaire, de cordons sexuels semblables aux tubules testiculaires, ni déterminer la transformation du testicule en ovotestis.

Nous devons donc conclure que la gonade de la souris est restée en grande partie réfractaire aux essais d'inversion qui ont été tentés jusqu'à ce jour.

Cependant, étant donné les résultats positifs qui ont été obtenus dans les autres classes de Vertébrés, il paraît extrêmement vraisemblable que, lorsque ces agents de la différenciation normale seront connus, l'expérimentateur réussira à démontrer la bipotentialité de l'ébauche génitale, à la modeler à volonté en un ovaire ou en un testicule.

b) Tractus génital.

Connexions uro-génitales.

Elles prennent naissance à partir du même primordium et s'effectuent suivant le même plan fondamental chez les embryons des deux sexes, bien que leur réalisation soit légèrement plus tardive chez les femelles (BRAMBELL F. W. R., 1927) ; dans les deux cas les tubules épithéliaux du rete (dont l'origine aux dépens des canaux néphrostomiaux est discutée (BOVY J., 1929) unissent les cordons épithéliaux de la gonade aux tubules mesonéphriques antérieurs. Le *rete ovarii* reste normalement peu développé ou même dégénère

partiellement chez la femelle mais chez les embryons masculinisés il prend un développement aussi extensif que celui du *rete testis*.

Voies génitales.

Les épидidymes, les canaux de Wolff des embryons femelles de souris subissent, sous l'action de l'hormone androgène injectée à la mère en gestation, un développement comparable à celui que l'on observe chez les mâles.

Nous avons vu ces voies mâles acquérir chez l'adulte, sous une influence hormonale mâle, toutes les différenciations histologiques et fonctionnelles qui sont le propre du tractus génital de la souris mâle adulte (les poils se différencient dans les cellules de l'épididyme et du canal déferent, une sécrétion abondante est émise par les cellules glandulaires, et enfin, les couches musculaires et conjonctives forment autour de ces canaux épithéliaux un manchon bien développé).

Les canaux de Müller des embryons mâles subissent, sous l'action de l'hormone œstrogène injectée à la mère gestante, un développement semblable à celui des mêmes canaux chez la femelle : on retrouve dans ces voies femelles du mâle toutes les différenciations caractéristiques des canaux de Müller : l'ostium, les trompes garnies de cils, les cornes utérines et l'utérus.

Sinus uro-génital.

Les résultats obtenus actuellement, dans l'étude de l'action des hormones génitales sur l'ébauche de cette structure, présentent une légère dissymétrie suivant le sexe auquel on s'adresse.

α) *cas de la femelle* : L'injection d'une hormone androgène à la souris gestante inhibe le cloisonnement du sinus uro-génital des embryons : les parois latérales de cet organe ne s'avancent pas l'une vers l'autre, le sinus conserve ainsi la forme d'un canal uro-génital indivis constituant un urètre mâle typique (corrélativement le vagin ne se forme pas). Les cordons épithéliaux dérivés du sinus subissent également une histogénèse mâle typique et un utricule prostatique semblable à celui du mâle se constitue chez la femelle. Tous les détails de la structure histologique de l'urètre mâle ont pu être reproduits chez ces femelles masculinisées, en

particulier, chez l'adulte, le sinus urétral est présent et l'urètre présente la double courbure mâle caractéristique. Ces résultats expérimentaux nous permettent donc de conclure d'une façon définitive à la bipotentialité et à la neutralité de l'ébauche indifférenciée du sinus uro-génital des embryons de sexe femelle.

β) cas du mâle : Tandis que l'hormone androgène n'affecte pas l'évolution du sinus des foetus mâles, les hormones œstrogènes modifient fortement le développement de cette structure ; on peut dire que, dans l'ensemble, consécutivement à l'injection d'hormone œstrogène à la mère en gestation, le sinus des embryons mâles prend le type femelle : en effet, au-dessous du point d'abouchement des voies génitales et jusque dans la partie médiane de l'organe, les parois latérales du sinus se rapprochent et se fusionnent ; un cloisonnement longitudinal s'établit ainsi qui délimite une portion antérieure uniquement urétrale et un cordon dorsal semblable au cordon vaginal des femelles. A ce niveau l'histogénèse du sinus du mâle a donc été complètement inversée. Cependant nous n'avons pas encore réussi à reproduire, par l'action de l'hormone œstrogène, toutes les caractéristiques femelles dans ce sinus uro-génital mâle ; en effet, au niveau où les voies génitales s'abouchent dans le sinus, la topographie de cette région est très différente chez la femelle normale et chez ces mâles féminisés (voir p. 291). Nous rappellerons simplement ici que, tandis que chez la femelle normale, à l'utérus fait suite un cordon épithélial unique qui est en continuité avec le cordon vaginal, chez ces mâles féminisés on trouve deux cordons très développés situés à une assez grande distance l'un de l'autre dans leur partie supérieure et qui rejoignent, en restant parallèles ou en convergeant, la face dorsale de l'urètre qui à ce niveau constitue un canal uro-génital qui n'est jamais complètement cloisonné. Cette topographie particulière peut tenir à des causes multiples ; nous avons passé en revue, précédemment, les agents qui pouvaient être responsables de cette inversion incomplète de l'histogénèse (voir p. 292). Nous n'y reviendrons pas ici, mais cette étude nous montre que la bipotentialité de cette région supérieure du sinus uro-génital des embryons mâles n'est pas encore complètement démontrée par ces expériences. Il est exact que ce sinus du mâle féminisé (qui a pris un type voisin de celui des femelles des mêmes portées) ne diffère du sinus de la femelle normale que par ces détails de structure, mais ces diffé-

rences de détail, si minimales soient-elles ne doivent cependant pas être méconnues.

Glandes annexes.

Chez la souris femelle masculinisée s'édifie tout le complexe des glandes accessoires du mâle normal : les canaux de Wolff émettent les vésicules séminales et, à partir des parois du sinus uro-génital, prennent naissance toutes les autres ébauches glandulaires caractéristiques du sexe masculin : en particulier, de la partie médiane de la paroi dorsale se détachent les deux cordons épithéliaux représentant les glandes coagulantes ; sur les parois dorsale, latérales et ventrale du sinus, naissent les différents bourgeons dont l'ensemble constitue la prostate ; tous les cordons épithéliaux prostatiques du mâle sont représentés chez la femelle complètement masculinisée ; et ils occupent, sur les diverses faces de l'urètre, exactement la même position que chez le mâle et présentent au même point les mêmes différences relatives de développement. Enfin, sur la partie inférieure du trajet de l'urètre, se sont développées les glandes de Cowper et à l'extrémité du tubercule génital les glandes préputiales.

Chez la femelle devenue adulte, toutes ces glandes accessoires deviennent fonctionnelles et chacune d'entre elles présente les différenciations histologiques et sécrétoires que l'on peut déceler chez le mâle.

Organes génitaux externes.

Une forte action hormonale androgène modèle l'ébauche indifférenciée des organes génitaux externes des fœtus femelles suivant le type mâle exclusif. Chez ces femelles devenues adultes, un gland bien développé recouvert d'écailles cornées s'est différencié et il est souvent impossible de reconnaître le sexe d'après le seul examen des organes génitaux externes ; de même l'action de fortes doses de substance œstrogène détermine, chez les embryons mâles, la constitution d'un tubercule génital femelle, c'est-à-dire la formation d'un clitoris et d'un vagin.

En ce qui concerne l'appareil génital, la revue des transformations provoquées par l'action hormonale, que nous venons d'entreprendre, nous indique que nous pouvons répondre par l'affirmative à la question posée au début du paragraphe. Mis à part le cas des gonades,

les ébauches doubles des voies génitales et les organes bipotentiels d'un embryon donné, peuvent être amenés à évoluer de façon à réaliser l'un quelconque des deux sexes ; quelques particularités de structure n'ont pas encore été inversées mais toutes les observations concordent pour indiquer que cette inversion sera prochainement réalisée (1). Ainsi en dehors du territoire des glandes génitales, nous pensons que la neutralité et la bipotentialité de la plus grande partie des territoires du tractus génital de l'embryon, sont, à l'heure actuelle, expérimentalement établies chez la souris.

Nous venons d'examiner le cas du tractus génital ; c'est sur lui en effet que s'imprime la première expression de la différenciation sexuelle ; si nous nous adressons maintenant aux autres caractères sexuels et particularités séparant le mâle de la femelle, nous voyons que, pour ceux-là aussi, la notion de neutralité et de bipotentialité du soma s'impose :

En ce qui concerne l'appareil mammaire, nous avons montré que le développement des mamelons peut prendre naissance chez l'embryon mâle sous une influence œstrogène. De même il est bien connu que la glande mammaire rudimentaire de la souris mâle peut, sous des influences œstrogènes, prendre un développement comparable à celui de la glande de la femelle.

Mis à part quelques caractères particuliers, il a été établi que les différences sexuelles observées dans le squelette et en particulier le type mâle ou femelle du bassin n'étaient que des caractères sexuels dépendant de l'action des hormones génitales. Sous l'effet des greffes ovariennes ou des injections d'hormone œstrogène le pubis des mâles prend la plupart des caractéristiques femelles (GARDNER W. U., 1935, BURROWS H., GARDNER W. U. et PFEIFFER C. A., 1936).

(1) Nous devons d'ailleurs tenir compte dans l'analyse des effets produits sur les embryons, par les injections d'hormone génitale, que l'agent que nous introduisons n'est pas seul à agir : la castration de l'embryon des Mammifères n'a pu être jusqu'ici réalisée ; en même temps que les effets produits par l'hormone étrangère, ceux qui résultent de l'action des sécrétions génitales propres de l'embryon tendent à modeler le soma ; les transformations observées ne représentent que la résultante de ces deux actions, qui tantôt se superposent, tantôt s'opposent. Quand un résultat négatif, au point de vue de l'inversion d'une structure sexuelle donnée est observé, nous ne pouvons donc *a priori* déterminer s'il est dû à l'incapacité de la substance utilisée à produire ce changement ou s'il est dû à l'action propre et de caractère opposé, de l'hormone du fœtus.

Un dimorphisme a été observé, chez la souris également, dans les glandes surrénales (MASUI et TAMURA, 1926, MILLER, 1927). Ici encore on a montré qu'il était possible de faire disparaître cette différence sexuelle par l'action hormonale (DEANESLY, 1938).

Récemment une autre différence sexuelle a été mise en évidence dans les glandes salivaires (sous-maxillaire et rétro-linguale) de la souris adulte (LACASSAGNE, 1939-1941). Il s'agit là aussi d'un caractère contrôlé par les sécrétions des gonades et pouvant être inversé expérimentalement, LACASSAGNE A. (1939-1942) LACASSAGNE A. et CAUSSÉ R. 1941, CHAULIN-SERVINIÈRE J. (1942).

Il est probable que d'autres différences sexuelles somatiques existent chez la souris. Il est vraisemblable qu'on les ramènera, comme les précédentes, à des différences secondaires, contrôlées par l'action des hormones génitales (1).

Ainsi, mis à part le cas de la gonade, les expériences que nous avons réalisées chez la souris indiquent que chaque caractère propre à un sexe a son homologue, à un moment donné, dans l'embryon de l'autre sexe, et que cet homologue a les mêmes potentialités évolutives. *D'une façon plus précise nous pouvons dire que, dans chaque partie du soma qui présente un dimorphisme sexuel, chaque cellule, bien qu'appartenant à un sexe déterminé (de par le contenu génique de son stock chromosomique) semble pouvoir être amenée, à un certain stade de l'organogénèse, à subir un développement phénotypique qui est celui du sexe génétique opposé.* Prenons le cas, par exemple, des cellules de l'épithélium épididymaire ou du canal de Wolff de l'embryon femelle de souris : cette cellule femelle qui est normalement destinée à disparaître, peut sous l'action hormonale mâle, se développer et acquérir exactement toutes les différenciations morphologiques (histologiques et cytologiques) et fonctionnelles (sécrétoires) de la cellule homologue trouvée chez le mâle génétique (RAYNAUD, 1938). Nous en concluons à l'identité des potentialités de cette cellule embryonnaire chez le mâle et chez la femelle. Ces potentialités sont donc indépen-

(1) Rappelons que, chez le Rat, PFEIFFER C. A. a établi que le type mâle ou femelle de l'hypophyse était dû aux sécrétions génitales (1935-1936) : « The hypophysis in the rat at birth is bipotential and capable of being differentiated as either male or female, depending upon whether an ovary or a testis is present... » « The sex difference in the hypophysis is not genetic but secondary » (PFEIFFER, 1936).

dantes des gènes sexuels de son stock chromosomique (1).

Ces expériences d'intersexualité que nous avons effectuées chez la souris nous ont montré que la neutralité du soma était réalisée de deux façons :

a) par l'existence d'un double jeu d'ébauches (canaux de Wolff et de Müller, par ex.) dans les embryons des deux sexes ;

b) par la possibilité qu'ont certaines ébauches, uniques dans les embryons des deux sexes, d'évoluer dans le « sens mâle » ou dans « le sens femelle ».

Il importe d'examiner de plus près cette seconde possibilité. Le sinus uro-génital, comme l'ébauche des organes génitaux externes sont, à un stade précoce de la vie embryonnaire, identiques chez le mâle et chez la femelle génétiques. Nous avons montré que nous pouvions à volonté les faire évoluer dans le sens mâle ou dans le sens femelle. De là leur dénomination d'« ébauches bipotentiellles ». Ce qualificatif mérite d'être précisé et sa signification limitée : Le terme d'ébauche bipotentielle ne doit, pour nous, s'appliquer dans ce cas qu'à un ensemble de tissus. Ce ne sont pas toutes les cellules constituanes qui sont forcément bipotentiellles. Les expériences que nous avons réalisées et certains faits sur lesquels nous reviendrons, nous amènent à considérer que, dans cette ébauche sexuellement indifférente, les cellules qui la constituent sont déjà déterminées et que, quel que soit le sort définitif de l'ensemble de l'ébauche, leur destinée ne sera pas modifiée. En d'autres termes, ces ébauches sont bipotentiellles parce que elles peuvent encore subir des mouvements, des arrêts de développement partiels ou des croissances différentielles qui peuvent être différents dans les deux sexes. C'est sous l'action de l'hormone mâle que se

(1) Rappelons que WITSCHI a montré, chez les Amphibiens, que l'action des gènes sexuels entrainait en jeu seulement au moment de la détermination de la force des organisateurs de la gonade embryonnaire. Leur rôle se borne là. C'est ainsi que la cellule germinale des vertébrés inférieurs, bien qu'appartenant à un sexe déterminé, peut malgré son stock chromosomique être amenée à évoluer dans un sens ou dans l'autre ; une ovogonie du poulet qui, normalement, donnerait un ovule, peut donner naissance à un spermatozoïde et cette ovogonie a cependant les hétérochromosomes de la femelle (MILLER, 1938). C'est ce que l'on traduit en disant que la cellule germinale est bipotentielle. Nous n'avons pas à entrer ici dans la discussion de la possibilité pour les cellules somatiques du tractus génital de la souris d'être bi ou pluripotentielles. Au stade où nous expérimentons, ces cellules sont déjà déterminées et leur aptitude évolutive très limitée. Nous ne pouvons utiliser pour modifier leur évolution, que les agents de leur différenciation.

fermeront les lèvres de l'urètre pénien et que le repli balano-préputial se clivera ; c'est parce que l'hormone mâle fera défaut à ce stade chez la femelle, que les cellules de l'épithélium préputial ne réaliseront pas les potentialités qu'elles possèdent, leur détermination, et qu'un type morphologique différent de celui du mâle, et que nous désignons par le qualificatif de « type femelle » sera réalisé chez la femelle génétique (1).

Cette morphogénèse différente qui s'effectue chez le mâle et chez la femelle, à partir de matériaux identiques, se réduit dans plusieurs cas à une utilisation et une mise en place différente de ces matériaux : mais ceux-ci conservent leurs propriétés ; les éléments cellulaires constituant de ces territoires, réaliseront le type morphologique qui avait été déterminé en quelque lieu qu'ils soient emmenés par ces mouvements morphogénétiques : c'est ainsi qu'une cellule du sinus uro-génital de l'embryon indifférencié peut être amenée à faire partie du canal utérinovaginal chez une femelle génétique ; elle peut être incorporée à l'utricule prostatique ou à l'urètre mâle si cet embryon indifférencié a subi les effets d'une hormone mâle. Mais, dans ces deux cas, cette cellule réalisera ses potentialités, indépendamment semble-t-il de sa position relative : elle prendra le même type morphologique de cellule claire, elle conservera dans les deux cas sa possibilité de multiplication et de métaplasie d'abord, de kératinisation ensuite chez l'adulte, sous l'action de l'hormone femelle et indépendamment du sexe de l'embryon auquel elle appartient. Un ensemble de tissus peut donc contribuer à l'édification d'un organe d'un quelconque des deux types sexuels en utilisant des cellules qui conservent leurs potentialités (2).

Toutes les expériences concordent pour établir la notion de neutralité du soma. Mais la notion d'équipotentialité implique en outre une égalité de réaction des cellules somatiques à des stimuli de

(1) Ceci pose la question suivante : le « type femelle » du sinus urogénital et des organes génitaux externes trouvé chez les femelles génétiques est-il le résultat d'une morphogénèse dirigée par une hormone femelle ou simplement le résultat d'une croissance an hormonale, réalisant ainsi un type morphologique absolument neutre. Une castration précoce des embryons permettra seule de répondre à cette question.

(2) Cela n'exclut pas d'ailleurs la possibilité, pour une cellule, d'avoir quelques-unes de ses potentialités influencées par sa position dans un système donné, ni la possibilité, pour une cellule, de réagir de différentes façons à différents stimuli, aux diverses hormones génitales par exemple. Mais on retrouvera les mêmes réactions dans les cellules homologues des embryons des deux sexes, au moins à un certain stade du développement.

même force. Traduit en langage hormonal, cela postule l'égalité de sensibilité d'une cellule du mâle et d'une cellule de la femelle à une même dose d'hormone. Ceci, qui paraît dans la plupart des cas vraisemblable, n'est cependant pas établi d'une façon rigoureuse (1). Envisagé d'une façon plus générale, cette dernière notion revient à admettre une identité de toutes les manifestations physico-chimiques des cellules homologues, lorsqu'elles sont placées dans les deux sexes, dans des conditions identiques. Nous touchons là au problème de l'origine de la détermination des réactions spécifiques des différentes parties du soma à un stimulus donné (réaction des canaux de Wolff à l'hormone mâle, réaction des canaux de Müller à l'hormone oestrogène par exemple). Cette réaction différentielle des diverses parties du soma, identique dans les deux sexes, a une origine sans doute extrêmement précoce ; elle est intimement liée à la mise en place et à la détermination du matériel qui constituera les ébauches d'où naîtront ces différents organes ou tissus somatiques ; nous ne pouvons entrer ici dans la discussion de ces problèmes d'organogénèse.

Des expériences ultérieures seront nécessaires pour établir définitivement l'existence de cette equipotentialité. A l'heure actuelle, nous nous contenterons de dire que, mis à part le cas des gonades, la neutralité sexuelle de la majorité du soma de la souris ne fait plus de doute. L'organisme embryonnaire peut donc être modelé à volonté dans le sens mâle ou le sens femelle. En dehors du territoire de la glande génitale, ce modelage du soma semble être réalisé entièrement par des mécanismes hormonaux. Son origine est normalement dans les gènes sexuels qui détermineront d'abord, par un procédé non encore définitivement élucidé, la force des premières substances morphogénétiques, corticales ou médullaires, qui dirigeront à leur tour l'évolution de la gonade dans le sens conforme à son sexe génétique. Celle-ci dirigera ensuite, par ses sécrétions, l'évolution du reste du soma.

(1) BURRILL et GREENE (1939) semblent avoir mis en évidence une différence de sensibilité vis-à-vis de l'hormone mâle, de l'épithélium des lobes prostatiques du rat mâle et du rat femelle : « The female prostate in the immature rat, therefore appears to have a lower threshold of sensitivity to androgens than the male prostate. »

PRICE D. (1939) pense au contraire que, chez l'adulte, la prostate mâle est plus sensible que la prostate femelle.

Conclusions.

L'étude des intersexués nouveau-nés et adultes, permet d'établir que les voies génitales hétérologues (canaux de Wolff des femelles, canaux de Müller des mâles) sont susceptibles d'atteindre un état de développement comparable à celui des voies génitales homologues des individus normaux des deux sexes ; leurs cellules constituanes extériorisent alors, sous l'effet d'un stimulus hormonal approprié, des différenciations morphologiques (histologiques, cytologiques) et fonctionnelles, identiques à celles qui caractérisent les cellules des voies génitales des adultes normaux. En outre les ébauches indifférenciées du sinus uro-génital et des organes génitaux externes, peuvent, dans les deux sexes, suivant la nature sexuelle de la stimulation hormonale à laquelle elles sont exposées, évoluer soit dans le sens mâle, soit dans le sens femelle. Ces ébauches sont donc bipotentielles. Ainsi, le cas des glandes génitales étant mis à part, la plus grande partie des territoires somatiques d'un embryon de souris, peuvent être (quel que soit le sexe génotypique de cet embryon) amenés à évoluer vers le type mâle ou vers le type femelle. Bien que quelques détails de structure n'aient pas encore été inversés, ces expériences apportent, dans l'ensemble, une démonstration expérimentale de la neutralité sexuelle du soma et de l'équipotentialité de ses éléments constitutants, dans les deux sexes.



CHAPITRE VII

Historique des travaux d'intersexualité réalisés chez les Mammifères.

Les chapitres précédents ont été presque exclusivement consacrés à la description des résultats que nous avons obtenus dans l'étude des modifications de la différenciation sexuelle des embryons de souris. Il est maintenant nécessaire d'examiner rapidement les travaux concernant l'intersexualité réalisée expérimentalement chez les autres Mammifères. Ce sont les Rongeurs qui, pour de nombreuses raisons, ont été le plus fréquemment utilisés comme matériel d'expérimentation, mais quelques investigateurs se sont adressés à d'autres groupes : Primates et Marsupiaux. Les publications traitant de l'intersexualité chez les Mammifères sont extrêmement nombreuses et d'importance variable ; nous devons passer très rapidement sur quelques travaux et nous borner à mentionner seulement l'existence de certains d'entre eux.

Après ce court historique nous serons à même de confronter les résultats obtenus chez la souris et chez les autres espèces ; en établissant ainsi un bilan comparatif des modifications provoquées chez l'embryon des divers groupes, nous pourrons alors dégager la portée générale des faits que nous avons mis en évidence chez la Souris.

Les travaux d'intersexualité réalisés chez les Mammifères doivent être divisés en deux grandes catégories : ceux qui concernent les modifications des caractères sexuels produites après la naissance, chez les jeunes ou les adultes (intersexualité post-natale) ; et ceux qui traitent des modifications de la différenciation sexuelle des embryons. Nous examinerons successivement ces deux grands groupes de travaux en exposant les faits selon l'ordre chronologique (nous n'abandonnerons cet ordre historique que dans

quelques cas particuliers où la nécessité du rapprochement de certaines expériences nous y contraindra).

Comme nous le verrons, contrairement à ce qui se passe chez les Oiseaux, chez les Mammifères l'intersexualité provoquée se manifeste presque toujours uniquement dans les voies génitales internes ou les organes génitaux externes. La glande génitale ne semble pas avoir été réellement profondément transformée jusqu'ici. Cependant comme certains auteurs décrivent, dans des expériences appartenant aux deux catégories que nous venons de définir, des modifications de la gonade, nous rassemblerons l'étude de l'ensemble de ces transformations dans un paragraphe spécial qui fera suite aux deux précédents. La comparaison des effets obtenus par des techniques extrêmement diverses sera ainsi facilitée et la signification des changements provoqués pourra être étudiée comparativement et discutée.

Dans cet exposé historique, nous nous limiterons strictement à l'examen des états intersexuels obtenus expérimentalement ; les nombreux cas d'intersexualité spontanée et les anomalies du tractus génital observées à l'état naturel ne seront pas étudiés.

Modification de la différenciation sexuelle post-natale des Mammifères.

Les essais poursuivis dans le but de provoquer une modification de la différenciation des caractères sexuels, après la naissance, représentent les premiers travaux d'intersexualité effectués chez les Mammifères. L'expérimentation sur le nouveau-né, le jeune ou l'adulte ne nécessite, en général, pas de technique spéciale ; elle est infiniment plus aisée que l'investigation qui intéresse l'embryon, travail requérant toujours des méthodes d'approche très délicates, Aussi de nombreuses expériences ont été réalisées ; leurs rapports abondent dans la littérature. En revanche, les effets obtenus par les différents investigateurs sont limités à des modifications restreintes de la morphologie des organes sexuels ; les transformations produites après la naissance sont d'ailleurs d'autant plus faibles que l'animal est plus âgé et n'affectent plus, dans beaucoup de cas, que le comportement sexuel de l'animal.

L'origine de telles limitations dans les effets qu'il est possible

à l'expérimentateur de produire, réside dans le fait que (mises à part quelques exceptions chez les Euthériens et le cas des Métathériens), la différenciation sexuelle du tractus génital des Mammifères est presque terminée dès la fin de la vie intra-utérine : la détermination du type morphologique sexuel de la gonade est effectuée, les voies hétérologues (canaux de Müller ou de Wolff) ont presque complètement regressé, les glandes annexes sont ébauchées ; seule la portion terminale des organes uro-génitaux, et les organes génitaux externes ne sont pas complètement différenciés ; ils n'ont pas encore acquis la structure que l'on trouve chez l'adulte. Ce sont ces régions qui constituent les derniers « territoires sensibles » à l'action morphogénétique des hormones génitales. (Nous entendons par là que ce sont ces organes qui — à peu près seuls — restent capables de subir, sous l'action hormonale, une inversion morphologique de leur type sexuel, ou du moins des mouvements importants de l'ensemble de leurs tissus constituants, pour aboutir à la réalisation d'un état de développement différent.) La sensibilité des tissus de cette région varie d'ailleurs beaucoup d'une espèce à l'autre, bien qu'ils réagissent toujours dans le même sens ; il en résulte que les modifications obtenues expérimentalement diffèrent suivant les animaux auxquels on s'adresse. C'est presque exclusivement sur cette région qu'ont porté les observations de la plupart des expérimentateurs ; ainsi ont été réalisées des transformations que l'on peut qualifier d'états d' « intersexualité externe » ou « sub-interne ».

Cependant, comme nous l'avons vu, l'action des hormones génitales hétérologues se manifeste non seulement sur les « structures bipotentielles » mais sur tous les « rudiments » du « sexe opposé ». Partout où il persistera, soit à la naissance, soit chez le jeune ou l'adulte, un vestige ou une ébauche assez importante d'une structure hétérologue, l'hormone du sexe opposé pourra en provoquer le développement : c'est ce qui explique que l'on puisse encore, après la naissance, agir sur certaines parties du tractus génital interne (rete, rudiments des tubules mésonéphriques, glandes annexes et même dans certains cas, semble-t-il, sur les cordons sexuels primaires de la gonade).

Enfin, la suppression de la sécrétion de l'hormone génitale homologue entraîne l'arrêt de la différenciation sexuelle de presque toutes les parties du tractus génital encore indifférenciées à la naissance. C'est ainsi que par la simple castration ont pu être obtenus

nues des modifications importantes de l'évolution des organes génitaux externes ; l'aspect morphologique pris alors par ces organes, est souvent très différent du type normal ; il correspond simplement à un arrêt de développement.

Les résultats obtenus dans ces différents domaines vont être passés en revue ; nous examinerons tout d'abord les expériences qui ont eu pour résultat de provoquer une masculinisation des animaux femelles puis celles qui ont entraîné une féminisation des mâles. Dans ces deux groupes, les premières tentatives des investigateurs ont eu lieu bien avant que l'on ait réussi à isoler les hormones génitales, ou à obtenir des extraits des glandes génitales. Les premiers travaux ont donc été réalisés au moyen de greffes, transplantations croisées (dans des organismes hétérologues) ; ce n'est qu'ultérieurement que les injections d'hormones pures ont pu être effectuées.

A. — Masculinisation des femelles.

Les effets produits par l'intervention expérimentale se manifestent soit par une seule modification des organes génitaux externes, soit par des transformations simultanées des genitalia externes et du tractus génital interne ; nous examinerons successivement ces deux catégories de modifications :

a) *Modification de la différenciation sexuelle des organes génitaux externes.*

Ce sont celles qui sont le plus aisément et le plus fréquemment obtenues. Il semble que ce soit LIPSCHÜTZ A. qui ait le premier observé (1916-1918) une masculinisation du clitoris aboutissant à la formation d'un « organe pénisoïde » avec développement des cornes épidermiques, chez un cobaye femelle que STEINACH E. avait châtré et auquel il avait greffé un testicule sous la peau. SAND K. (1918-1922) et MOORE C. R. (1921) ont observé la même transformation du clitoris chez la rate et la cobaye porteuses d'une greffe testiculaire.

Cette masculinisation du clitoris fut retrouvée chez des cobayes normaux (LIPSCHÜTZ A., 1924, GUYENOT F., PONSE K., WIETRZYKOWSKA Y., 1932) ; ces derniers auteurs l'ont mise en rapport avec une lutéinisation marquée de l'ovaire.

Une série d'autres facteurs sont capables de provoquer, presque toujours indirectement, la masculinisation du clitoris : irradiation des ovaires (STEINACH E. et KUN H., 1931, fragmentation ovarienne, résection de la circonférence ovarienne, LIPSCHÜTZ A., 1933).

Toutes ces expériences réalisent donc des états intersexuels chez la femelle ; dans la plupart des cas, la masculinisation du clitoris est due à la sécrétion testiculaire de la gonade greffée ; dans les autres cas, il semble que ce soit dans la simple lutéinisation ovarienne que l'on doive chercher la source d'une influence androgène. Cependant, comme nous l'avons vu, cette même transformation a été observée chez des femelles dont les ovaires ne présentaient aucune modification histologique anormale. Et LIPSCHÜTZ conclut (1938) « qu'il peut y avoir une masculinisation ou un trouble intersexuel, sans que le fragment ovarien révèle des déviations microscopiques qui expliqueraient son action masculinisante ». Il y aurait alors sécrétion hormonale androgène par un ovaire de morphologie normale ou intervention d'autres glandes (surrénales). Cependant lorsque les ovaires greffés chez les rats mâles exercent une action androgène incontestable, la lutéinisation de ces glandes a presque toujours été observée (HILL R. T., DEANESLY R., (1937-1938)).

Chez la souris également, PFEIFFER C. A. (1936) a pu provoquer la masculinisation du clitoris par la greffe d'un testicule d'un nouveau-né, à une femelle de la même portée.

Dès 1927, Mc GEE L. C., puis LOEWE S. et VOSS H. E. (1929) préparaient des extraits testiculaires possédant une activité androgène ; dès lors l'injection d'extraits hormonaux (provenant des gonades ou des urines) va être substituée aux greffes des gonades ; peu après cette période de transition, les hormones génitales seront isolées et pourront être injectées à l'état pur.

C'est ainsi que la masculinisation du clitoris va pouvoir être reproduite et étudiée beaucoup plus facilement : VOSS H. E. et LOEWE S. l'observent (1931) chez des rates recevant de l'androkinine (extrait testiculaire), WIESNER B. P. l'obtient également (1933-1935) chez les rates recevant des injections de proviron et d'hombréol. STEINACH E. et KUN A. ont rapporté (1931-1935) une masculinisation des organes génitaux de cobaye recevant des extraits de corps jaune et des extraits gonadotropes ; PAPANICO-

LAOU G. N. et FALK E. A. ont aussi noté (1934-1936) l'hypertrophie du clitoris du cobaye intact recevant des injections de follutène (extrait d'urine de grossesse).

Avec les hormones pures, androgènes et bisexuelles, le même effet est plus facilement obtenu : l'hypertrophie du clitoris est rapportée chez le rat, à la suite d'injections de testostérone et d'androsténone (KORENCHEVSKY V., DENNISON M. et ALDRIDGE M., 1937, KORENCHEVSKY V. et HALL K. 1937), à la suite d'injections de testostérone, d'androstérone, de dehydroandrostérone, d'androsténone (NELSON W. O. et MERCKEL C. G. 1937); HAMILTON J. B. l'a également obtenue (1937) chez de jeunes rats, lapins et singes recevant des injections de diverses substances androgènes. En collaboration avec LACASSAGNE A. nous avons décrit la transformation histologique du clitoris de souris ayant reçu depuis la naissance des injections de propionate de testostérone : allant de pair avec l'hypertrophie du clitoris on observe le clivage de l'épithélium balano-préputial et le développement d'odontoides dans la lame épithéliale interne (LACASSAGNE A. et RAYNAUD A. 1937).

GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. ont décrit (1938), une transformation analogue chez le rat.

Nous renvoyons le lecteur au travail de HALL K. (1938) pour l'étude de la description précise et de la signification des transformations produites dans le clitoris du rat, après l'ovariectomie et l'injection d'hormones sexuelles.

Ultérieurement GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. ont montré (1939) que la progestérone et la progestine, injectées en fortes doses à de jeunes rats mâles castrés, provoquaient une hypertrophie du clitoris qui pouvait alors être mis à nu sous le prépuce par simple pression. Chez le rat également BRADBURY T. et GAENSBAUER F., GREENE R. R. et BURRILL M. W. ont aussi obtenu (1939) l'hypertrophie clitoridienne par l'injection d'extraits gonadotropes d'urine de femme enceinte ou l'administration de sérum de jument gravide (injections ayant lieu du sixième au treizième jour).

BURROWS H., GROOME J. R. (1939), SELYE H. (1940) ont encore décrit l'hypertrophie du clitoris des rates recevant peu après la naissance ou à un âge avancé, des injections de propionate de testos-

térone (1). En ce qui concerne la modification des genitalia externes, un des travaux les plus intéressants effectués chez les Mammifères adultes est celui de HU C. K. et FRAZIER C. N. (1939); Ces auteurs montrent que, sous l'effet des injections de propionate de testostérone à la lapine adulte, il peut encore se produire au niveau des organes génitaux externes, des remaniements de territoires indifférents, des mouvements d'ébauches latentes se traduisant par exemple par la fusion des lèvres de la vulve pour donner une sorte de fourreau pénien : « 10 and 14 days after the first injection, the clitoris enlarged and the labia became red and swollen and they began to fuse posteriorly... The process of hypertrophy continued until the phallus resembled a typical penis in so far as the corpora cavernosa of the clitoris were concerned... A prepuce like structure also developed ». Ainsi chez cet animal, des remaniements importants de structure peuvent se produire chez l'adulte. Le lapin représente sans doute le terme extrême de la série au point de vue de la sensibilité maximum des organes génitaux externes, aux hormones génitales; c'est, à notre connaissance, le seul cas, dans la série des Mammifères, où une inversion aussi poussée du type sexuel des genitalia externes de la femelle puisse être obtenue chez les animaux ayant atteint cet âge (8 à 15 mois).

En effet, dans tous les autres cas, l'intervention après la naissance n'aboutit qu'à une masculinisation assez faible du clitoris. On n'a jamais pu obtenir, par une action expérimentale débutant dans la vie post-natale, la transformation du clitoris en un pénis typique; la raison en est que certains mouvements des tissus du sinus uro-génital sont déjà effectués à la fin de la vie intra-utérine; le vagin est à peu près édifié à ce stade du développement et ces ébauches « femelles » ont déjà subi une certaine différenciation. Une portion importante des éléments constituant le sinus uro-génital (la plus grande partie de sa paroi dorsale) a été utilisée à la formation du vagin; ces territoires chez lesquels se sont déjà produites des différenciations stabilisées et fixées par la croissance, font donc maintenant défaut pour reconstituer l'urètre mâle et le pénis complets. L'absence de ces éléments, incorporés dans d'autres

(1) SALMON U. J. et SALMON A. A. ont également obtenu (1940) une transformation semblable du clitoris par injection de pregneninolone (17-éthynyl testostérone) à la femelle immature.

structures, et l'irréversibilité des mouvements tissulaires qui se sont déjà produits rendent compte du fait qu'il n'est pas possible de transformer, chez l'adulte, le clitoris en un véritable pénis. Comme nous le montre l'étude embryologique et les effets des hormones sur le fœtus, c'est avant que se produise cette histogénèse divergente (qui distingue l'évolution « femelle » de l'évolution « mâle » de cette partie des organes uro-génitaux) qu'il faut intervenir pour provoquer le modelage des genitalia externes de la femelle vers le type mâle.

D'ailleurs tous les auteurs précédents utilisent le terme assez imprécis de « masculinisation du clitoris », ils décrivent la transformation de cet organe en un « péniculus », un « organe péniforme », un « pénis hypospade », une « structure approaching the male penis », mais jamais la modification n'aboutit à un véritable pénis. Ce fait sur lequel nous avons déjà insisté à la suite de nos expériences sur la souris (RAYNAUD A. 1938) a été également mis en évidence à la suite des expériences effectuées chez le rat : « Although especially under the action of testosterone propionate, the clitoris resembled a short penis, histological examination showed that in no case could the transformed organ be described as a true penis » (HALL K. 1938). Cette différenciation, dans le sens mâle, de certaines ébauches des organes génitaux externes de la femelle, va de pair avec une inhibition de développement de certaines « parties femelles ». C'est ainsi que, sous l'effet d'injections de doses élevées de propionate de testostérone au rat nouveau-né, GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. observent (1938) une inhibition du développement de l'orifice vaginal ; avec des doses moins fortes, le vagin et l'urètre possèdent une ouverture commune à la base du phallus. Ces ouvertures sont recouvertes souvent par un repli cutané ; enfin l'injection de doses beaucoup plus faibles permet le développement d'un orifice vaginal très réduit. Chez les souris femelles recevant dès la naissance des injections de la même substance androgène, TURNER C. D. décrit également (1940) l'inhibition du développement de l'orifice vaginal et dans quelques cas la fusion de l'ouverture urétrale et vaginale en un orifice commun. Avant de terminer ce paragraphe, nous devons rapporter le résultat d'expériences qui se rattachent d'une façon très étroite à des modifications semblables provoquées chez l'embryon. Nous les discuterons cependant ici bien que leur position soit difficile à

définir. La signification de ces transformations a été d'ailleurs fort discutée et elles ont été diversement interprétées.

C'est à notre connaissance HAIN A. M. qui a la première obtenu (1935-1936) chez le rat femelle, après la naissance, une modification de la région uro-génitale à la suite d'injection directe d'œstrone au nouveau-né, ou à la mère, pendant l'allaitement. Comme l'indique cet auteur, ce traitement « gave further proof of the plastic nature of the uro-genital region even after birth ». La modification ainsi obtenue ne fait que reproduire celle que l'on observe à la suite de l'injection de substances œstrogènes à la rate dans les derniers jours de la gestation (HAIN A. M. 1935) : elle consiste en une fissure du « corpus urethrae » mettant à nu le clitoris et rapprochant ainsi l'ouverture de l'urètre et du vagin. L'existence du clitoris dénudé, proéminent sur la face ventrale de la proéminence urétrale, a donc l'apparence d'une manifestation androgène ; nous verrons que c'est sur la véritable nature de cette anomalie que les avis sont partagés. L'auteur la décrit simplement comme « a morphological abnormality of the uro-genital region, of the nature of a partial hypospadias ». Le même effet a été obtenu par GREENE R.-R. (1937) qui, comme l'auteur précédent, pense qu'il s'agit plutôt d'une inhibition de développement que d'un effet hypertrophique. Nous avons signalé la présence d'anomalies semblables chez des souris femelles recevant depuis la naissance des injections d'œstrone et chez quelques femelles normales (LACASSAGNE A. et RAYNAUD A. 1937). A notre point de vue également, il ne s'agissait pas là « d'une stimulation due à l'hormone femelle, mais plutôt d'un trouble apporté dans le jeu des processus qui interviennent dans la réalisation d'une structure morphologique » (RAYNAUD A. 1938). A la suite du traitement, par des substances œstrogènes, de rats immatures de la lignée Wistar, TURNER C. D. et BURKHARDT W. L. (1939) décrivent une anomalie semblable chez les femelles : dans la fissure qui se produit dans la partie ventrale de la proéminence clitoridienne, une surélévation apparaît, le gland du clitoris : « A slender frenulum extends caudally from the base of the glans ; small erectile bodies differentiate from the tissue between the glans and the urethral orifice ». Devant l'importance de l'effet obtenu, les auteurs n'admettent plus ici qu'il s'agit d'un simple arrêt de développement, mais écrivent : « We believe that these abnormal external genitalia may be interpreted best on the basis

of an andromimetic effect of the estrogen ». La même opinion est émise par TURNER C. D. à la suite des observations qu'il a effectuées (1940) sur la souris : « If this interpretation is the correct one it follows that large amounts of oestrogen acting during early life exert a mild androgenic effect on the clitoris of the mouse and rat ».

Un certain degré d'hypospadias chez les femelles a été également obtenu par le traitement de rats nouveau-nés à la progestérone (BURROWS H., 1939).

Chez des rats femelles adultes présentant une anomalie semblable, l'étude effectuée par GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. (1940) conduit ces auteurs à conclure : « These genital defects, which are produced by estrogenic treatment, therefore, are due to inhibition of normal development. The explanation of this defect provided by TURNER and BURKHARDT obviously neglects consideration of embryonic and normal post-natal development... The defect is not due to resorption of a portion of tissue which developmentally forms the anterior wall of the uro-genital sinus as HAIN suggested, because there is no tissue covering the urethral groove to be resorbed ».

Ainsi, malgré la divergence de vues des différents auteurs qui ont étudié ce problème, il semble bien que ce soit la conception d'un simple arrêt de développement, à laquelle nous nous étions arrêtés en 1938, qui rende le mieux compte des effets observés. Ainsi ce n'est sans doute qu'une *masculinisation apparente* qui est obtenue à la suite d'un tel traitement. Il y a simplement, semble-t-il, extériorisation des *structures mâles* (ou à potentialité mâle) qui restent normalement masquées par les tissus superficiels qui les recouvrent pendant la vie post-natale de la femelle.

b) *Modification de la différenciation sexuelle du tractus génital interne.*

Le cas des glandes génitales devant être examiné dans un paragraphe spécial, nous étudierons seulement ici les modifications intéressant les voies génitales internes, les glandes annexes et les différents caractères sexuels internes.

Voies efférentes mâles :

Les injections longtemps répétées de propionate de testostérone

à la souris, après la naissance, provoquent, outre la masculinisation des genitalia externes, le développement des vestiges de la partie supérieure des voies efférentes mâles : les tubules épithéliaux du rete et l'époophore s'hypertrophient et leurs cellules prennent les caractéristiques fonctionnelles que l'on trouve chez le mâle adulte normal (LACASSAGNE A. et RAYNAUD A. 1939). Le développement de la glande mammaire et des ovaires de ces femelles est fortement inhibé. Dans des expériences analogues TURNER C. D. observe (1940) en même temps qu'un faible développement des ovaires, l'absence de la capsule qui normalement contribue à la formation des bourses ovariennes.

L'injection de fortes doses de propionate de testostérone au rat, depuis la naissance jusqu'à l'âge de 30 jours, entraînerait d'après SELYE H. (1940) des modifications de l'ovaire, et le développement de tubules correspondant à l'épididyme et à la partie supérieure des canaux de Wolff des mâles.

Chez le rat femelle également des observations intéressantes ont été effectuées par PASCHKIS K. E., SHAY H., GERSHON-COHEN J. et FELS S. S. (1940) : ces auteurs ont injectés de fortes doses de propionate au rat, depuis le jour de la naissance jusqu'à une période avancée de la vie (3 à 13 mois) ; les doses totales injectées varient entre 55 et 155 mgr. d'hormone. Dans ces conditions, ces auteurs ont constaté le développement de petits saccules mesurant 0,5 à 0,75 cm., situés dans la région inguinale et apparemment formés par une extension de la couche fasciculée de la paroi abdominale. Ces formations sont ainsi équivalentes à des « structures scrotales » : « Cowper's fascia, tunica vaginalis communis, and musculus cremaster were present. No scrotum was developed, but the inguinal canal was patent and the sacculus communicated with the peritoneal cavity » ; comme le font remarquer les auteurs, bien qu'il n'y ait pas de testicule chez les femelles, tout paraissait prêt pour recevoir ces structures mâles. Dans trois de ces saccules, (sur onze examinés), les auteurs ont observé la présence de tubules bordés par un épithélium bas, cylindrique ou cubique. A la question qui se pose de l'homologie de ces tubules les auteurs répondent : « We thought it probable that the male sex hormone administered from birth had stimulated development of a rudimentary epididymis which eventually descended into the sacculus representing scrotal layers ».

Glandes annexes :

Un certain degré de masculinisation correspondant à un faible état d'intersexualité, est représenté par l'obtention expérimentale du développement de glandes annexes de type mâle, sous une influence androgène, chez les femelles de Mammifères adultes.

La présence de certaines glandes accessoires de type mâle avait été notée, sporadiquement, comme « anomalie spontanée » chez la femme et quelques autres Mammifères : MARX L. a rapporté (1931-1932) la présence de lobes prostatiques chez le rat femelle. PRICE D. (1936) a donné quelques indications sur les premiers stades de leur développement et a ultérieurement (1939) repris l'étude détaillée de leur évolution et de leur différenciation chez les adultes. GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. décrivent également la présence de ces ébauches prostatiques chez l'embryon femelle du rat, pendant les derniers stades de la vie intra-utérine, et MAHONEY J. J. précise et complète (1939) les données acquises sur le développement embryonnaire et post-natal de cette glande prostatique femelle du rat.

Chez la souris femelle nouveau-née, nous avons décrit la présence de bourgeons épithéliaux rudimentaires sur les faces latéro-ventrales de l'urètre. Nous avons assimilé ces bourgeons à des ébauches prostatiques et nous avons adjoint à notre description des microphotographies mettant en évidence ces formations (RAYNAUD A. 1938).

Il semble que ce soit KORENCHEVSKY V. qui, le premier, ait montré (1935) que l'injection de substances androgènes pouvait provoquer le développement et la différenciation, chez le rat femelle adulte, de certaines glandes accessoires, les glandes péri-urétrales qu'il homologue à la prostate. Avec ses collaborateurs cet auteur a précisé, dans une série de publications ultérieures, les modifications provoquées ; ainsi les injections d'androsténone ou d'androsténediol à des rats femelles adultes castrés « caused a hypertrophy of the female preputial glands to a weight which was above the normal for the respective age and in some rats the development of a female prostate from the rudimentary periurethral glands » (KORENCHEVSKY V., DENNISON M., SIMPSON S. L., 1935). Ultérieurement KORENCHEVSKY V. et DENNISON M. montrent (1936) que cette prostate femelle existe chez quelques rats femelles normaux chez lesquels elle a pu être décelée par l'examen microscopique ;

dans ce cas l'épithélium qui délimite les tubules glandulaires possède le type histologique que l'on trouve dans les mêmes glandes chez le mâle castré ; enfin l'étude histologique montre à ces auteurs « that the microscopical picture of the developed female prostate in the rat is typical of the ventral lobe of the male prostate and should therefore be regarded as the homologue of this lobe ». Peu de temps après, HAMILTON J. B. et WOLFE J. M. décrivent (1937) le type prostatique pris par les glandes para-uréthrales (« Skene's ducts ») des rats femelles soumis à l'action des hormones sexuelles mâles ; ils concluent de cette étude : « Skene's ducts are not only the embryological homologue of the male prostate, but as previously indicated, also respond to the male hormone ; they are not stimulated by œstrone but in either spayed or normal animals, develop after male hormone administration into structure grossly and histologically similar to the male prostate. The growth of Skene's ducts in response to male substances is in agreement with studies demonstrating the masculinizing or androgenic influence of male hormones in the female, particularly on those organs (clitoris, preputial and paraurethral glands) whose counterparts in male animals respond vigorously to male hormone ».

Puis KORENCHEVSKY V. entreprend (1937) l'étude détaillée de l'histologie de ces glandes péri-urétrales chez les rats femelles normaux et castrés, et de l'effet des injections d'une série de composés androgènes (testostérone, androstérone et ses dérivés) sur ces glandes. Cet auteur a montré que ces hormones mâles provoquaient le développement de ces glandes avec les caractéristiques cytologiques des cellules épithéliales que l'on trouve chez le mâle normal (présence de la zone claire éosinophile entre les deux zones sombres dans la cellule glandulaire).

WITSCHI E., MAHONEY J. J. et RILEY G. M. montrent ensuite (1938) que ces lobes prostatiques femelles sont l'homologue de celui des cinq segments situé le plus ventralement, qui composent les lobes ventraux de la prostate mâle. Par des croisements appropriés entre animaux possédant ces lobes prostatiques, les auteurs ont montré (1938-1939) que l'on pouvait obtenir des lignées de rats présentant une incidence élevée de prostates femelles. La question est posée de savoir si la formation de ces lobes prostatiques est déterminée par un taux élevé d'hormone androgène pendant la vie embryonnaire ou par des conditions non hormonales.

Chez la souris TURNER C. D. a également décrit (1940) la présence de lobes prostatiques ventraux hypertrophiés et présentant des caractères sécrétoires chez 17 % des femelles recevant des injections de propionate de testostérone après la naissance. En collaboration avec LACASSAGNE A. nous avons signalé la présence de glandes de Cowper identiques à celles des mâles normaux chez les souris femelles recevant des injections longtemps répétées de propionate de testostérone, après la naissance (LACASSAGNE A. et RAYNAUD A. 1939).

c) *Inversion des caractères sexuels secondaires.*

Il existe enfin une série de transformations qui se rapportent à des caractères qui ne font partie ni du tractus génital interne ni des organes génitaux externes. Nous grouperons sous la dénomination de transformation des caractères sexuels secondaires, toutes les modifications apportées par l'action hormonale dans la structure anatomique ou histologique de ces divers organes qui normalement présentent un dimorphisme sexuel. Il a été établi qu'un tel dimorphisme reposait sur l'action modelante des hormones génitales sur l'ébauche indifférente de ces organes : sous cette action une histogénèse divergente se produit chez le mâle et la femelle. Par action de l'hormone hétérologue on a pu ainsi arriver à empêcher cette diversification de structure, à « inverser le type normal » pour aboutir à la réalisation du type sexuel opposé. Ainsi prennent naissance des états intersexuels faibles que nous ne ferons ici que mentionner :

L'hormone mâle (propionate de testostérone) inhibe certains effets que provoque l'hormone sexuelle femelle sur le squelette de la souris (en particulier la résorption de la symphyse pubienne) (GARDNER W. U. et PFEIFFER C. A. 1938). PFEIFFER C. A. a montré (1935-1936) que l'hypophyse du rat nouveau-né est bipotentielle à la naissance et est capable de différenciation vers le type mâle ou femelle suivant qu'elle est soumise à une influence androgène ou à une influence œstrogène ; c'est ainsi que l'implantation d'un testicule à la femelle nouveau-née castrée détermine la différenciation mâle de l'hypophyse dans 81 % des cas. Après l'âge de la puberté, le type sexuel de l'hypophyse est fixé ou du moins sa stabilité est grande et il est extrêmement difficile de le modifier.

Un dimorphisme sexuel a été récemment mis en évidence dans la glande sous-maxillaire et dans la rétro-linguale des souris (LACASSAGNE A., 1940, 1941). Dans le cas de la première glande, sous l'effet du propionate de testostérone, les formations tubuleuses à grains, caractéristiques de la glande sous-maxillaire des mâles se développent chez les femelles tandis que les formations acineuses sont comprimées et réduites ; ainsi, « la glande des souris femelles prend le type mâle ». Dans le cas de la glande rétro-linguale, l'hormone androgène fait développer chez les femelles, dans les conduits excréteurs intra-lobulaires, des cellules à cytoplasme clair et granuleux caractéristiques des mâles en activité sexuelle (LACASSAGNE A. 1941).

Nous terminerons en rappelant quelques effets particuliers de l'hormone mâle chez la femelle : la disparition de la zone X de la glande surrénale provoquée par diverses substances androgènes, la modification de l'aspect du poil chez les rats recevant des injections de propionate de testostérone, la modification du « comportement psycho-sexuel » de toutes les femelles traitées par une hormone mâle. Nous n'insisterons pas davantage sur ces phénomènes bien connus.

B. — Féminisation des mâles.

Ces expériences de féminisation représentent les premiers résultats expérimentaux obtenus dans l'étude de l'intersexualité hormonale des Mammifères. Comme dans le cas de la masculinisation des femelles, les transformations furent obtenues au début au moyen de transplantation hétérologues des glandes génitales. Nous ne citerons ici que pour mémoire, ces premiers essais :

STEINACH E. (1912- 1916) chez le cobaye, SAND K. (1918-1922) chez le rat, MOORE C. R. (1921) LIPSCHUTZ A. et KRAUSE (1923), LIPSCHUTZ A. et VOSS H. E. (1924-1925) chez le cobaye, VOSS H. E. (1924) chez le rat ont montré que la greffe d'un ovaire au mâle (castré ou non), provoque l'hypertrophie des mamelons et un comportement psycho-sexuel qui est souvent — à des degrés variables — celui d'une femelle.

Lorsque la greffe d'ovaire, effectuée chez le mâle intact, se développe il en résulte un état bisexuel qualifié par ces différents auteurs d' « hermaphrodisme expérimental ». Quelle que soit la va-

leur de cette dénomination, il est intéressant de noter les manifestations des sécrétions de la greffe ovarienne chez ce mâle porteur de testicules ; c'est ainsi qu'après implantation ovarienne intrarénale à des cobayes mâles sub-adultes, implantation suivie d'une intervention réduisant la masse testiculaire, LIPSCHUTZ A. et VOSS H. E. décrivent ainsi (1924) les transformations observées : « Les mamelons augmentent en longueur et surtout en largeur et deviennent turgescents. L'aréole devient rouge, se gonfle et la peau brille d'une manière caractéristique. En peu de temps les mamelons atteignent leur développement maxima et la glande mammaire peut être sentie. Chez cinq animaux il y avait une sécrétion de colostrum ou une sécrétion lactée qui commencera deux à trois mois après l'opération. Le lait semblait parfaitement normal à l'examen microscopique ». Des changements dans le comportement « psycho-sexuel » vont de pair avec ces transformations morphologiques : le comportement sexuel de tels animaux est variable, étant à certaines périodes celui d'un mâle à d'autres celui d'une femelle. Ces variations correspondent à des fluctuations du taux des hormones libérées et à des variations dans la proportion relative des deux hormones en présence ; souvent un tel animal bisexuel se comportera comme une femelle quand il est mis en présence d'un mâle et présentera au contraire les réactions du mâle s'il se trouve en présence d'une femelle.

Nous renvoyons le lecteur aux nombreux travaux de LIPSCHUTZ A., VOSS H. E., etc. concernant l'étude des effets hormonaux féminins chez les mâles, de leur « action inhibitrice » sur l'effet hormonal masculin, du temps de latence variable, d'apparition, de « déclenchement » de ces effets ; ces problèmes ne se rapportent pas directement à l'étude de l'intersexualité, ils relèvent des relations hypophyso-gonadales.

A « l'époque des transplantations » a fait suite celle des injections d'hormones génitales pures.

C'est, à notre connaissance, LACASSAGNE A. qui a rapporté le premier, les effets des injections de folliculine au lapin mâle nouveau-né et décrit (1934) les effets féminisants d'un tel traitement : le benzoate de folliculine, injecté le jour même de la naissance, jusqu'à un âge avancé (au-delà du 6^e mois) entraîne la « persistance d'un état infantile des organes génitaux externes ». C'est ainsi que chez un animal âgé de sept mois et demi, « la verge était

réduite à une éminence de quelques millimètres, en forme de fourreau centré par une lumière large et distensible. Pas de bourses. La pression sur l'abdomen ne faisait pas sortir les testicules. A cet âge, chez ce lapin d'aspect adulte, la reconnaissance du sexe par l'inspection était d'autant plus difficile que les mamelons étaient très développés ». Les modifications provoquées dans l'appareil génital mâle par les injections d'hormone œstrogène sont extrêmement prononcées et l'examen morphologique pouvait faire penser au moment de l'autopsie à un cas d'intersexualité intéressant l'appareil génital interne. L'examen des sections histologiques des différents organes montre qu'il n'en est rien mais qu'en réalité trois phénomènes se superposent et jouent chacun un rôle dans l'édification de ce tractus génital si particulier, dont l'interprétation est particulièrement délicate :

a) une féminisation indéniable, se traduisant par l'hypertrophie de l'appareil mammaire et des mamelons entraînant un aspect intersexuel de l'animal ; *b)* une inhibition de la sécrétion testiculaire (secondaire à l'inhibition hypophysaire) entraînant l'atrophie de tous les caractères sexuels mâles et en particulier du pénis (le repli balano-préputial ne s'est pas clivé et son épithélium envoie de nombreux prolongements (introrsions) dans le tissu conjonctif sous-jacent ; de même le scrotum n'est pas développé et les testicules sont remontés dans l'abdomen ; *c)* une action directe de l'hormone œstrogène entraînant la métaplasie des glandes accessoires prostatiques et une hypertrophie du tissu musculaire lisse et conjonctif de ces structures.

Les observations effectuées par LACASSAGNE A. sur le lapin ont été confirmées et étendues par quelques auteurs Américains : c'est ainsi que FRAZIER C. N. et MU J. W. rapportent (1935) le développement de caractéristiques femelles chez des lapins mâles adultes ayant subi des injections prolongées de substance œstrogène (extraite de l'urine de femme enceinte). L'administration de cette hormone provoque l'hypertrophie des mamelons (qui atteignent la taille de ceux d'une femelle en lactation), et une sécrétion lactée ; l'effet produit sur les organes génitaux externes est également très prononcé : correspondant à l'atrophie et à l'ascension des testicules, on observe un raccourcissement du scrotum dont la partie primitivement lisse disparaît et se recouvre de poils ; le méat urinaire s'allonge, un clivage dorsal se produit, les corps caverneux du pénis

s'atrophient et le gland finit par disparaître. « At this stage the prepuce, penis and urethra of 7 animals resembled the female pudenda with its clitoris and uro-genital vestibulum ». Il est regrettable que des précisions histologiques ne soient pas données par ces auteurs sur les transformations observées ; les observations de LACASSAGNE A. indiquent en effet que, chez de tels animaux, le gland est intimement soudé au prépuce et que la ressemblance avec les génitalia externes des femelles paraît être simplement superficielle.

FRAZIER C. N. et MU J. W. (1935) puis HU C. et FRAZIER C. N. (1938) ont en outre observé l'apparition, chez ces lapins mâles folliculinisés à l'état adulte ou dès le jeune âge, d'un caractère sexuel typiquement femelle : il s'agit d'un repli cutané de la région cervicale antérieure qui fait saillie au-dessous du menton, formant ainsi une collerette très accusée chez les femelles normales. Cette formation, désignée sous le nom de *dewlap* par les éleveurs américains, ne se rencontre qu'exceptionnellement chez les mâles ; elle est sous la dépendance d'une hormone œstrogène et a pu être reproduite expérimentalement chez tous les mâles adultes folliculinisés. HU C. K. et FRAZIER C. N. ont également montré (1940) que l'hormone œstrogène influençait la croissance du poil qui chez ces lapins mâles féminisés se faisait, après épilation préalable, selon le type femelle. En ce qui concerne l'appareil génital interne des Mammifères mâles après la naissance, peu d'effets sont connus qui traduisent des modifications se rapportant à des états d'intersexualité obtenus expérimentalement ; seules les portions supérieure et inférieure des canaux de Müller persistent chez quelques espèces et peuvent subir, sous l'action de l'hormone femelle, une stimulation aboutissant au développement de rudiments femelles importants : c'est ainsi que, chez les singes, ZUCKERMAN S. a pu obtenir (1937), sous l'action de l'oestrone, le développement de l'hydatide de MORGAGNI et de la portion vraisemblablement müllérienne de l'utricule prostatique du *Presbytis entellus* (1935). Ce dernier effet a pu être également obtenu chez le Magot d'Algérie (singe de Barbarie) par COURRIER R. (1934, 1936) (voir chapitre III de la troisième partie).

Les effets des substances œstrogènes sur les organes génitaux externes de plusieurs Rongeurs mâles ont également fait l'objet de nombreux travaux : rappelons le clivage de l'éminence urétrale

produite par l'injection d'œstrone au rat nouveau-né (HAIN A. M. 1935, GREENE R. R., 1937, etc.), anomalie dont la signification a été discutée dans le paragraphe précédent ; chez le rat, WIESNER B.-P. a montré (1934-1935) que l'injection d'une substance œstrogène (Thelykinine) au nouveau-né inhibait ou retardait la différenciation des organes génitaux externes mâles. En collaboration avec LACASSAGNE A., nous avons montré que l'injection d'œstrone à la souris et au chat mâle, provoque la persistance de l'état infantile des organes génitaux externes ; les dimensions du pénis restent réduites, le repli balano-préputial ne se clive pas, les odontoides ne se différencient pas. Malgré l'importance des transformations anatomiques ainsi provoquées, il ne s'agit pas là d'un effet spécifique et positif de l'hormone œstrogène ; on ne peut réellement pas parler ici d'intersexualité ; « les effets de l'œstrone reproduisent simplement les modifications observées consécutivement à la castration ; il ne semble pas y avoir action directe de l'hormone femelle sur le pénis des Rongeurs, mais suppression des effets normaux de l'hormone mâle, probablement par l'intermédiaire de l'hypophyse et de la gonade » (RAYNAUD A. et LACASSAGNE A., 1937).

Par contre, comme dans le cas de la masculinisation des femelles, il existe une série d'observations qui se rapportent à l'inversion du type sexuel de caractères, d'organes, qui ne font pas partie du tractus uro-génital interne ou externe ; ce sont les expériences d'inversion des caractères sexuels secondaires que nous signalerons brièvement.

HISAW E. L. a montré (1929) que l'injection d'une hormone œstrogène au cobaye mâle transformait la synchondrose interpubienne mâle, en type femelle vierge de syndesmose interpubienne ou en un court ligament interpubien. Chez ces mâles la relaxine produit alors un relâchement marqué de ces ligaments réunissant les os du pubis ; l'auteur avait obtenu (1925) des résultats semblables chez *Geomys bursarius*.

GARDNER W. U. (1935), BURROWS H. (1935), GARDNER W. U. et PFEIFFER C. A. (1938) ont montré que, chez la souris également, diverses substances œstrogènes entraînaient chez les mâles la séparation des os du pubis qui, au lieu de converger dans le plan médio-ventral, s'écartent plus ou moins ; les os pubiens sont partiellement résorbés, unis seulement au niveau de la symphyse par un ligament qui remplace le tissu osseux, ligament qui peut lui-

même devenir très mince au fur et à mesure que l'influence œstrogène se prolonge, et que la plus grande partie des os pubiens et des ischions se résorbent. Les greffes ovariennes provoquent des modifications analogues et, sous leur effet, le pubis des mâles prend plusieurs caractéristiques femelles. Il y a cependant lieu de noter que dans ce cas, quelques caractères spécifiquement femelles (accroissement de l'angle des os ischions) n'ont pas été influencés par l'action œstrogène.

Le type sexuel de la glande sous-maxillaire de la souris mâle peut également subir une inversion morphologique sous l'action des hormones œstrogènes : « les formations acineuses prennent une expansion plus grande par rapport aux tubes à grains ; leurs cellules sont turgescentes, finement granuleuses, plus nettement basophiles. Au contraire les tubes sécréteurs semblent à un stade de repos fonctionnel : leur diamètre est réduit et leur lumière élargie ; la plupart des cellules, peu élevées, contiennent une petite quantité de grains ou même en sont dépourvues ». (LACASSAGNE A., 1941) ; la glande des mâles prend donc le type femelle. Nous rappellerons pour terminer, les effets des hormones œstrogènes sur le développement de la mamelle des Rongeurs, le type du poil et l'instinct sexuel, qui reproduisent les modifications déjà mises en évidence par les greffes ovariennes chez le cobaye ou le rat mâle. Ce sont là des effets trop connus pour qu'ils nécessitent ici une description.

Ainsi qu'on peut s'en rendre compte d'après cette revue sommaire, les états de féminisation produits chez les Mammifères mâles après la naissance ne correspondent qu'à des degrés assez faibles d'intersexualité. Comme dans le cas de la masculinisation des femelles, c'est l'intervention sur l'organisme embryonnaire qui révélera toutes les « potentialités latentes de différenciations femelles » que possède, pendant la période d'indifférence sexuelle, le sexe mâle.

Modification de la différenciation sexuelle embryonnaire des Mammifères.

S'opposant aux effets restreints qui résultent des interventions ayant lieu pendant la vie post-natale, les modifications provoquées par l'action des hormones génitales sur l'embryon des Mammifères sont extrêmement profondes. En effet, contrairement à ce qui se

produisait dans le premier cas, les limitations de nature anatomique n'existent pas ici. Au point de vue théorique, l'expérimentateur pourra intervenir à n'importe quel stade d'évolution d'une ébauche : avant, pendant, ou après sa différenciation. L'hormone pouvant être introduite au moment où un caractère sexuel quelconque n'a pas encore subi d'histogénèse vers le sens mâle ou vers le sens femelle, on peut donc agir pendant le stade d'indifférence sexuelle de n'importe quel organe. Si la différenciation de ces organes est sous le contrôle de substances ayant des propriétés identiques à celles des substances que nous injectons, on peut alors prévoir la réalisation de l'inversion du type sexuel de toutes les structures sexuelles de l'embryon. L'embryon offre donc, au point de vue théorique, le maximum de possibilités à l'investigateur, pour provoquer une déviation de son histogénèse, une modification de sa différenciation sexuelle ; il constitue le terrain idéal pour la réalisation expérimentale de l'intersexualité.

Au point de vue pratique, des difficultés d'ordre technique existent, qui entraînent des limitations dans les possibilités d'intervention : difficulté d'introduction directe de l'hormone dans un embryon très jeune, ou nocivité des injections précoces à la mère en gestation ; l'injection retentit en effet sur tout l'appareil endocrine de la mère, se répercute sur l'utérus ; l'embryon est alors expulsé ou bien il est tué par l'action toxique de la substance injectée. Enfin, le fœtus, protégé par la paroi utérine, est d'une approche délicate et sa sensibilité aux interventions expérimentales infiniment plus grande que celle des animaux après la naissance.

Ainsi s'explique le fait que certaines questions, comme le problème de la différenciation des glandes génitales n'aient pu recevoir de réponse définitive, et soient encore insuffisamment étudiées. Le perfectionnement des techniques expérimentales permettra, sans doute dans un proche avenir, de combler ces lacunes.

Les résultats des modifications de la différenciation sexuelle expérimentalement provoquées, se ramènent à la masculinisation plus ou moins prononcée des embryons femelles ou à la féminisation des mâles. Les premières de ces modifications sont obtenues à l'aide des hormones mâles, les secondes à l'aide des substances œstrogènes. Mais, dans quelques cas particuliers, les effets produits par certaines de ces substances sont paradoxaux et entraînent la stimulation de caractères sexuels opposés à leur fonction. Pour

cette raison nous grouperons les diverses expériences effectuées sur l'embryon, en deux catégories, d'après la nature des substances injectées et non plus d'après l'effet obtenu.

A. — Modification de la différenciation sexuelle des embryons produites par les hormones androgènes.

Deux procédés différents ont été utilisés pour essayer de modifier la différenciation sexuelle des embryons au moyen des hormones androgènes : injection directe dans le fœtus, injection de l'hormone à la mère en gestation.

La première méthode consiste donc à introduire l'agent hormonal directement dans les tissus de l'embryon, ou du moins au contact de sa paroi cutanée (l'hormone étant alors introduite simplement dans la cavité amniotique) (1).

C'est le 28 novembre 1936 que DANTCHAKOFF V. a rapporté les premiers résultats obtenus avec cette technique : après une première injection de 0,5 mgr. de propionate de testostérone dans la cavité amniotique de l'embryon de cobaye au 20^e jour de son développement, l'auteur injecte au 26^e-30^e jour une nouvelle dose, plus élevée (jusqu'à 3 mgr.) d'hormone. Les animaux sont sacrifiés entre le 35^e et le 40^e jour. Dans ces conditions, les glandes génitales occupant la position typiquement mâle, et les voies génitales mâles et glandes annexes s'étant développées ; à côté du tractus femelle normal (ovaire, cornes utérines, utérus, existent les épидидymes, les canaux de Wolff, la prostate). Dans une série de notes ultérieures et plusieurs mémoires (1936-1939), l'auteur a précisé et développé les résultats obtenus par cette méthode ; nous renvoyons le lecteur à ces exposés.

Nous avons obtenu par la même méthode des résultats semblables chez la souris (RAYNAUD, 1942). Mais c'est là une technique extrêmement délicate ; en particulier chez la souris, comme nous avons pu le remarquer, l'intervention provoque, dans la plupart

(1) Il semble que ce soit COREY E. L. qui ait, le premier (1930) utilisé cette technique expérimentale pour essayer de modifier la différenciation de la gonade du rat : après laparotomie de la mère sous-anesthésie à l'éther, il introduit l'aiguille d'une seringue, à travers la paroi utérine, dans la cavité abdominale des fœtus auxquels il injecte, par ce procédé, de 0,02 à 0,05 cm³ de substance hypophysaire ; mais ces injections ne hâtèrent ni ne modifièrent la différenciation des glandes génitales.

des cas, l'avortement ; le rat résiste mieux à l'opération. Enfin ce procédé est long et n'a donné qu'un nombre de résultats assez limités ; aussi la plupart des investigateurs se sont-ils adressés à d'autres techniques.

La deuxième méthode utilisée, pour provoquer une modification de la différenciation sexuelle des fœtus, consiste à utiliser une voie naturelle comme véhicule de l'hormone, le torrent circulatoire de la mère, qui amène les constituants de ce sang maternel au contact du fœtus ; les hormones génitales sont donc injectées à la mère en gestation et l'on obtient par ce procédé des modifications importantes du développement des embryons.

Les premiers résultats acquis en utilisant cette technique, semblent avoir été obtenus par HAIN A. M. qui les a décrits au mois d'avril 1936. Mais comme nous allons le voir, leur description dans ce paragraphe peut être discutée, car il est difficile de savoir si les résultats obtenus par cet auteur ne sont pas dus aux hormones femelles qui contaminaient ses préparations androgènes ; en effet lorsque des composés mâles purifiés ont été utilisés, les modifications étaient absentes.

La première préparation d'hormone mâle utilisée par HAIN fut l'Hombreol ; injectée à la dose de 100 à 120 unités chapon à la rate, au vingtième jour de la gestation, elle provoqua chez les descendants, une modification de la région uro-génitale, se traduisant par une fissure de l'éminence urétrale mettant à nu le clitoris ; on sait que cet effet est provoqué facilement par les substances œstrogènes (HAIN A. M., 1935). Or cette préparation d'Hombreol utilisée, fut étudiée au point de vue de son activité œstrogène, et il fut établi qu'elle contenait 32 unités souris de substance œstrogène par unité chapon. HAIN utilisa alors de l'Hombreol purifié, exempt d'hormone femelle mais n'obtint pas de modification de la différenciation sexuelle des mères injectées.

De même l'injection de 6 mgr. d'androstérone le vingtième jour de la gestation, ou de 3 à 10 mgr. le dixième jour ne produisit pas, d'après l'auteur, de modification des descendants des rates ainsi traitées.

Au contraire l'androstandiol injecté le 20^e jour (3,75 mgr.) de la gestation provoqua la même anomalie de la région uro-génitale des descendants femelles, que celle qui avait été obtenue en utilisant Hombreol.

Mais, étant donné la nature bisexuelle de l'androstandiol, on voit qu'il est difficile d'attribuer à une action hormonale mâle les modifications rapportées par l'auteur. La priorité de l'obtention de l'intersexualité chez les femelles, de leur masculinisation au moyen des substances androgènes, peut donc être contestée à cet auteur qui cependant la réclame. Il faut d'ailleurs noter que les seules modifications ainsi produites n'intéressent que cette partie des organes uro-génitaux externes ; le qualificatif de « masculinisation » pour désigner l'effet obtenu est d'ailleurs discutable (voir page 384) ; et il n'est nullement fait mention dans les descriptions de l'auteur, du développement des voies génitales mâles ou des glandes annexes chez ces foetus femelles ; un tel développement a été au contraire obtenu, peu de temps après, par M^{me} DANTCHAKOFF et c'est à cet auteur que revient incontestablement le mérite d'avoir réalisé pour la première fois, expérimentalement, la masculinisation du tractus génital interne et des organes génitaux externes de la femelle du Mammifère.

C'est au mois d'août 1937 que GREENE R. R. et IVY A. C. apportèrent les premiers résultats concernant l'intersexualité véritable, obtenue chez le rat femelle par injection de l'hormone mâle à la mère gestante ; dans une note préliminaire parue dans *Science*, ces auteurs rapportent les effets produits par l'injection de doses variées de testostérone et de propionate de testostérone à divers stades de la gestation. Parmi les descendants qui naquirent des mères ainsi traitées, les femelles présentaient des degrés variables d'intersexualité se traduisant par la présence de prostate, vésicules séminales, canaux déférents rudimentaires, à côté d'oviductes et d'utérus normaux ou réduits. Les organes génitaux externes de telles femelles se présentent sous la forme d'un clitoris hypertrophié, d'un pénis hypospade ou d'un véritable pénis. La partie distale, pelvienne, du vagin est absente.

Au mois de décembre 1937, ayant appliqué à la souris la méthode qui avait donné ces résultats chez le rat, nous avons obtenu et décrit les premières souris femelles masculinisées expérimentalement. Chez les femelles nouveau-nées de mères ayant reçu du propionate de testostérone au 13^e et 14^e jour de la gestation, nous avons rapporté la présence d'épididymes, canaux de Wolff, vésicules séminales, prostate, et d'un urètre de type mâle.

HAMILTON J. B. et GARDNER W. U. rapportent également (dé-

cembre 1937) l'effet des substances androgènes (propionate de testostérone) injectées à la rate en gestation, sur les descendants femelles ; ils décrivent l'état de l'appareil génital de 10 femelles ainsi masculinisées ayant atteint l'âge de la maturité sexuelle : l'ouverture vaginale fait défaut, les mamelons sont absents, l'utérus est dilaté par un liquide qui ne peut s'écouler à l'extérieur par suite du non développement de la portion distale du vagin ; les organes génitaux externes sont de type mâle, le clitoris ressemble à un pénis et il existe une formation rappelant le scrotum. Ces résultats confirment donc partiellement ceux de GREENE et IVY, mais les modifications obtenues ne correspondent qu'à un degré d'intersexualité assez faible.

Ultérieurement GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. (1938-1939), BURRILL M. W. et GREENE R. R. (1939) ont précisé et complété les résultats annoncés dans leur première note et décrit l'évolution, chez les adultes, des états d'intersexualité rapportés jusqu'ici chez les nouveau-nés.

HAMILTON J. B. et WOLFE J. M. ont, de même, rapporté (1938) les résultats d'expériences complémentaires effectuées chez le rat.

En ce qui concerne la Souris, nous avons rapporté dans plusieurs publications l'évolution du tractus génital mâle des femelles intersexuées pendant la vie post-natale et montré que, sous l'effet des injections d'hormone mâle, toutes ces voies mâles prenaient les caractéristiques histologiques et fonctionnelles que l'on trouve chez le mâle adulte normal (RAYNAUD 1938).

Enfin, chez le rat, l'intersexualité a pu également être obtenue, avec l'androstérone (GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. 1938), et chez la souris avec la déhydroandrostérone (RAYNAUD A., 1938) et l'androsténe-diol (RAYNAUD A., observations non publiées). Les modifications ainsi obtenues sont semblables à celles produites au moyen du propionate de testostérone mais des doses plus élevées d'hormone doivent être injectées.

Pour les détails des expériences et la description complète des résultats obtenus, nous renvoyons le lecteur aux mémoires de GREENE, BURRILL et IVY parus dans l'*American journal of Anatomy* (1939) et à ceux de DANTCHAKOFF publiés dans le *Bulletin biologique de France et de Belgique* (1937, 1938).

Quelques temps après que les divers investigateurs aient établi la possibilité de masculinisation expérimentale de l'embryon fe-

melle des rongeurs (cobaye, rat, lapin, souris), un groupe de chercheurs américains entreprit des expériences analogues sur l'Opossum. Bien que ces investigations aient été effectuées sur l'Opossum nouveau-né, ce Métathérien est dans un état d'indifférenciation sexuelle tout à fait comparable à l'embryon des autres Euthériens. Ces études ont été effectuées simultanément par MOORE C. R. et BURNS R. K.

MOORE C. R. rapporte (avril 1939) la stimulation des voies génitales chez l'opossum âgé de 16 jours, consécutive à l'application cutanée d'hormones génitales. La testostérone ou le propionate de testostérone déterminent un développement frappant des canaux de Wolff et des canaux de Müller. Les gonades ne sont pas modifiées par le traitement, mais les glandes annexes se développent chez ces femelles ainsi traitées.

C'est à BURNS R. K. que l'on doit d'avoir entrepris (1939) une étude systématique des modifications de la différenciation sexuelle provoquées chez l'opossum (*Didelphis virginiana*) par les hormones androgènes et œstrogènes. Nous renvoyons le lecteur à ses deux mémoires principaux parus dans le *journal of Morphology* (juillet et novembre 1939). Nous ne rapporterons ici que les principaux faits mis en évidence par cet auteur :

1^o Les gonades ne sont pas affectées dans leur type sexuel par l'injection de l'une ou de l'autre des hormones génitales ; leur croissance est altérée par ce traitement mais il n'en résulte aucun caractère d'intersexualité.

2^o Le propionate de testostérone a une double action sur les voies génitales, exerçant une action androgène sur tous les caractères mâles et également une action femelle sur les structures femelles : c'est ainsi que les canaux de Wolff et les canaux de Müller s'hypertrophient dans les deux sexes, sous son action : de même l'épithélium du sinus uro-génital des mâles et des femelles s'épaissit, prolifère et présente les premiers stades de la kératinisation. Enfin le développement de l'appareil copulateur est également stimulé et prend chez les femelles toutes les caractéristiques du mâle. Cet effet bisexuel de l'hormone mâle, androgène et œstrogène, serait dû, pour l'auteur, à la transformation d'une partie du propionate de testostérone injecté, en une hormone femelle (ou une substance quelconque ayant des propriétés œstrogènes).

Enfin TURNER C. D. a repris, chez la souris, quelques-unes de nos

expériences et a confirmé (1939-1940) la plupart des résultats que nous avons établis en 1937 et 1938.

**B. — Modification de la différenciation sexuelle
des embryons produites par les hormones œstrogènes.**

De la même façon que les composés androgènes déterminent l'évolution des voies génitales mâles des fœtus femelles, les substances œstrogènes se sont révélées capables de provoquer le développement des voies génitales femelles des embryons mâles. Ainsi, correspondant à la « masculinisation » des embryons femelles, une « féminisation » des fœtus mâles a pu être expérimentalement réalisée. Mais les principaux résultats dans ce domaine ont été obtenus beaucoup plus tardivement que ceux qui ont trait à la masculinisation des femelles. Comme nous verrons, dans ce cas, les expériences d'injection directe au fœtus *in utero* n'ont donné jusqu'ici que des résultats insignifiants, et l'on a dû avoir recours presque exclusivement à l'injection d'hormone œstrogène à la mère en gestation. Un tel traitement, introduisant des doses considérables d'hormone œstrogène dans l'organisme, a des effets extrêmement nocifs sur les fœtus et l'évolution de la grossesse ; dans la plupart des cas, l'évolution de la gestation est interrompue par suite des troubles intéressant directement l'utérus (ou indirectement l'ovaire par l'intermédiaire de l'hypophyse), ou bien les fœtus sont tués par l'action toxique de l'hormone. C'est pour cette raison que les premières expériences n'ont donné que des résultats négatifs, soit par suite de l'interruption de la grossesse produite par l'injection de doses élevées, soit par suite de l'injection de doses insuffisantes, au moment où l'on ne possédait que des extraits peu concentrés de substances œstrogènes. Nous allons passer brièvement en revue les principaux effets obtenus par les injections de diverses hormones œstrogènes à la femelle gestante, et les diverses tentatives effectuées pour essayer de provoquer, par ce procédé, une modification de la différenciation sexuelle des fœtus.

En 1924, COURRIER R. rapporte les effets d'une injection de liquide folliculaire à une femelle gestante de cobaye, quatre jours avant la parturition ; l'examen histologique d'un nouveau-né femelle montre une multiplication active des cellules vaginales. Une accélération semblable de la différenciation sexuelle de cette partie

des organes uro-génitaux n'est pas rapportée, dans la partie homologue du tractus génital des fœtus mâles. L'auteur confirme ses résultats dans les expériences complémentaires (1928, 1930, 1932) et conclut au passage de la folliculine injectée à la mère, à travers le placenta, et à son action directe sur le vagin des fœtus. Par cette réaction est ainsi expliquée la crise génitale des nouveau-nés.

Comme nous l'avons vu, dans le chapitre précédent, les expériences réalisées par PARKES A. S. et BELLERBY C. W. (1926, 1927) posent le problème de la différenciation sexuelle des fœtus mâles, en présence de l'hormone sexuelle femelle de la mère, sans en apporter la solution; les doses injectées à la souris en gestations sont beaucoup trop faibles (quelques unités souris) pour provoquer des modifications de la différenciation sexuelle des fœtus. Les hypothèses et les conclusions présentées par ces auteurs (incapacité de l'organisme fœtal de réagir à un stimulus œstrogène) apparaîtront plus tard comme erronées.

BROUHA L. et SIMONNET H. (1925), PARKES A. S. (1930) chez la souris, ALLEN E., FRANCIS B. F. et CRAIG C. W. (1925), LOEB et KOUNTZ (1928) chez le rat, ont également entrepris des injections de substances œstrogènes à la femelle gestante, sans observer de modifications de l'histogénèse sexuelle des fœtus. Des expériences négatives semblables ont été également effectuées par KELLY G. L. (1931) chez le cobaye, LEWIN L., KARTZMAN P. A. et DOISY E. A. (1931), HOOPES E. C. (1934), WADE N. J. et DOISY E. A. (1935) chez le rat; ces différents auteurs rapportent l'interruption de la gestation, la mort des fœtus ou l'absence d'implantation, suivant le stade auquel a lieu l'injection d'hormone; quand l'hormone est administrée tardivement, les animaux traités procèdent à une parturition normale et les fœtus sont apparemment normaux; ici encore cette absence d'action est vraisemblablement la conséquence de l'injection de doses insuffisantes des diverses préparations (extrait d'urine, theelol) utilisées (1).

(1) Nous signalerons incidemment que, en 1929, GOSTIMIROVIC D. pensait avoir découvert un procédé pour modifier la proportion sexuelle chez la souris: injectant par voie sous-cutanée diverses hormones ovariennes (Folliculine, Menformon) à la souris gestante, cet auteur aurait constaté une forte augmentation (90%) des mâles dans la descendance des animaux ainsi traités; il admet que l'hypertrophie utérine, secondaire à l'injection d'hormone, favorise les spermatozoïdes producteurs de mâle. Nous ne nous arrêterons pas davantage sur ces expériences exécutées sur un trop petit nombre d'animaux ni sur les conclusions de l'auteur. Ni les unes ni les autres n'ont été confirmées par les recherches ultérieures.

S'opposant à ces résultats négatifs, les expériences effectuées par COURRIER R. et GROS G. sur la chatte (1932), apportent la preuve que la folliculine injectée à la mère, pendant les dernières semaines de la gestation, peut déterminer une hypertrophie de la corne utérine et de l'utérus des fœtus femelles. Ici aussi, comme dans la première expérience réalisée par COURRIER sur le cobaye, le vagin des fœtus est entré en prolifération.

HAIN A. M. décrit (1935) une modification de la région urogénitale des descendants femelles de rates ayant reçu des injections de 1 mgr. d'œstrine le 17^e, le 18^e ou le 20^e jour de la gestation. Les fœtus mâles ne sont pas affectés ; mais les femelles présentent un *corpus urethrae* fendu sur sa face ventrale ; une protubérance, représentant le clitoris, proémine alors dans la fissure. L'auteur confirme et étend ses résultats dans les publications ultérieures (1936-1937). Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que l'interprétation des modifications ainsi obtenues (et que l'on peut reproduire par action directe de l'œstrine sur le nouveau-né) est délicate et leur signification obscure. Cette modification de l'histogénèse de cette région représente sans doute un simple arrêt de développement et est peut-être sans rapport avec les phénomènes d'intersexualité ; l'auteur lui-même qualifie d'ailleurs la transformation obtenue de « morphological defect, morphological abnormality of the urogenital region ». Les observations de HAIN furent confirmées par GREENE R. R. en 1937.

Toutes ces expériences, antérieures à 1937, apportaient donc la preuve que les substances œstrogènes étaient capables de provoquer des modifications de l'histogénèse des organes urogénitaux externes, ou d'accélérer la différenciation sexuelle de certaines parties du tractus génital des fœtus femelles ; aucune d'elles n'avait cependant réussi à démontrer la possibilité de féminisation des embryons de sexe mâle.

C'est aux chercheurs américains GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. que revient le mérite d'avoir mis en évidence cette possibilité ; les premiers résultats de leur recherche sont rapportés dans une note préliminaire parue dans *Science* au mois d'août 1938. L'injection d'œstradiol et de dipropionate d'œstradiol (0,3 à 4 mgr.) du 13^e au 15^e jour de la gestation chez la rate, détermine des modifications très profondes du développement des fœtus mâles et femelles ; les mamelons sont extrêmement développés chez les

foetus des deux sexes ; chez les mâles les testicules, restés normaux, occupent une position « typiquement femelle », ils sont situés à l'emplacement où normalement se trouvent les ovaires, à la base des reins. Le tractus génital mâle est inhibé à des degrés divers : les diverticules prostatiques, les vésicules séminales sont absents ou rudimentaires, les canaux déférents sont atrophiés ou réduits à des cordons de cellules non canalisés ; enfin un vagin comparable à celui de la femelle est présent chez plusieurs animaux. Dans cette note préliminaire, les auteurs ne rapportent pas la présence de canaux de Müller chez ces mâles féminisés, mais la décriront dans les publications ultérieures.

Chez la souris, nous avons signalé d'abord (octobre 1938) que l'injection d'équiline (1 mgr.), au 15^e-16^e jour de la gestation, provoquait le développement des mamelons chez les descendants des deux sexes ; ces structures sont bien développées, à la naissance, chez les animaux nés de mères ainsi traitées, alors qu'elles n'apparaissent normalement que vers la fin de la première semaine de la vie post-natale. Nous avons ensuite montré que l'injection de dipropionate d'œstradiol à la souris gestante déterminait, quand les doses étaient suffisamment élevées, le développement des canaux de Müller des foetus mâles, l'inhibition de leurs voies génitales mâles, la prolifération de l'épithélium du sinus uro-génital et la féminisation des organes génitaux externes. Les glandes génitales ne présentent pas de caractère d'intersexualité (RAYNAUD A., 1939, 1941).

GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. ont complété les descriptions données dans leur première note, dans une série de publications ultérieures (1938, 1939, 1940). Ils ont mis en évidence le fait, apparemment paradoxal, que les substances œstrogènes injectées à la mère provoquaient un certain degré de masculinisation des embryons femelles, se traduisant par la présence de portions plus ou moins importantes des canaux de Wolff et l'inhibition du cloisonnement du sinus uro-génital (GREENE R. R. et BURRILL M. W., juillet 1939, GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C., août 1939). Chez la souris nous avons décrit, chez quelques foetus femelles provenant de mères ayant reçu des injections de substance œstrogène synthétique, des ébauches prostatiques assez développées (RAYNAUD A., mai 1939). Nous avons montré ultérieurement que ce développement de glandes accessoires mâles était dû à

l'injection de l'hormone œstrogène à la mère et non à une coïncidence ; nous avons ensuite rapporté la présence de divers caractères de masculinisation chez des femelles descendant de mères ainsi traitées (RAYNAUD A., 1941).

Comme dans le cas de la masculinisation des embryons femelles, des recherches sur la féminisation des mâles ont été effectuées par MOORE et BURNS chez l'opossum. C'est ainsi que MOORE C. R. a montré (1939) que l'œstradiol provoquait à la fois l'hypertrophie des canaux de Wolff et des canaux de Müller des mâles et des femelles. Ces expériences ont été reprises par BURNS R. K. qui montre (1939) que chez les *Didelphis virginiana* sexuellement indifférenciés au moment de la naissance, les injections de dipropionate d'œstradiol provoquent des réactions de type femelle exclusif ; cette substance se comporte comme une hormone œstrogène pure ; sous son action les canaux de Müller sont fortement hypertrophiés dans les deux sexes ; l'épithélium du sinus uro-génital subit une prolifération s'accompagnant de cornification ; les canaux de Wolff subissent bien, dans les deux sexes, une forte dilatation mais celle-ci paraît être de nature mécanique (rétention) et n'est pas attribuée à l'action directe de l'hormone ; enfin le phallus est hypertrophié et prend chez les mâles et les femelles traités un type identique, très différent de celui qui est produit par l'injection d'hormone mâle.

Nous avons réservé pour la fin de ce paragraphe, la description des effets obtenus par l'injection directe des substances œstrogènes dans le fœtus *in utero*. Utilisée par DANTCHAKOFF V. chez le cobaye, cette technique n'a d'abord donné à l'auteur que des résultats négatifs. La mort des embryons injectés survenant régulièrement après l'intervention, l'auteur a été amené d'abord à conclure : « c'est la folliculine et non l'intervention qui tue l'embryon de cobaye » (1936). Ultérieurement DANTCHAKOFF admet (1938) que la folliculine n'est novice pour l'embryon que pendant une période assez restreinte de son développement (13^e au 26^e jour) ; pendant la période suivante jusqu'au 30^e jour, « la survie de l'embryon dépend du rapport entre la dose d'hormone introduite et le stade d'introduction » ; enfin après le trentième jour l'embryon peut supporter « des doses massives d'hormone femelle ». A la suite de recherches semblables effectuées chez l'embryon de rat, nous sommes amenés à penser qu'une telle discrimination est artifi-

cielle ; ce qui détermine — au moins chez le rat — la mort ou la survie des foetus injectés *in utero*, c'est à toutes les périodes du développement, la valeur du rapport entre le poids de l'embryon et la quantité de substance injectée. Quoi qu'il en soit, l'injection de folliculine à l'embryon de cobaye, après le trentième jour, a permis à l'auteur de mettre en évidence quelques modifications de la différenciation sexuelle des foetus mâles : « l'hormone femelle déploie une stimulation intense dans le rudiment de l'utérus qui a persisté dans l'embryon mâle et se révèle par des mitoses nombreuses ; en comparant avec le segment correspondant de l'utérus, chez un embryon normal, l'intensité de prolifération n'est pas moindre, bien qu'elle aboutisse à la formation d'un corps bizarre ; celui-ci dépasse la prostate et se termine au niveau des canaux éjaculateurs, on l'aperçoit à la loupe, en fendant l'urètre, sous forme d'une trainée blanchâtre. Les deux branches de l'utricule qui se bifurque en Y contiennent une cavité virtuelle délimitée par une paroi épithéliale épaisse ». Il semble donc que les modifications observées par DANTCHAKOFF V. se réduisent à la stimulation de l'utricule prostatique. L'intervention est trop tardive pour permettre le développement de la portion des canaux de Müller correspondant aux cornes utérines ; enfin, l'auteur ne paraît pas avoir observé l'inhibition des voies génitales mâles, si caractéristique chez les rongeurs ainsi traités, ni l'inversion du type sexuel des organes génitaux externes.

Modification de la structure histologique des glandes génitales des Mammifères.

L'inversion du type morphologique sexuel de la glande génitale des Oiseaux, des Reptiles, des Batraciens et des Poissons s'obtient avec une grande facilité par l'action des hormones androgènes ou oestrogènes.

De nombreux essais ont été effectués pour déterminer une modification de l'histogénèse de la gonade des Mammifères par l'action hormonale pendant la vie post-natale.

Les méthodes utilisées ont été extrêmement variées, les résultats obtenus peu convaincants, très divers, hétérogènes et souvent difficiles à interpréter. Notre opinion est que l'on n'a pas encore réussi, à l'heure actuelle, à inverser profondément le type sexuel de

la gonade des Mammifères, comme on l'a inversé dans les autres classes de Vertébrés.

Nous allons passer en revue successivement les différentes tentatives réalisées dans ce but et les résultats obtenus par les divers investigateurs. Les effets obtenus par l'action hormonale seront étudiés d'abord, les autres méthodes expérimentales seront ensuite examinées.

A. — Action des hormones génitales sur la morphologie des gonades.

Le premier rapport d'une modification de l'histogénèse de la gonade d'un embryon de Mammifère, obtenue expérimentalement par action d'une hormone génitale, paraît avoir été celui de DANTCHAKOFF V. Cet auteur a en effet décrit (1939) la transformation des ovaires des embryons de cobaye, en ovotestis, sous l'influence d'injections de propionate de testostérone à l'embryon, au treizième jour après insémination. Sous l'effet de ce traitement hormonal, des canalicules testiculaires se seraient développés dans la partie médullaire de la glande génitale. La description donnée par l'auteur est la suivante : « chaque gonade se présente en coupe sous la forme d'un noyau central enveloppé d'un manchon. Le noyau central est constitué par des tubes contournés ; ceux-ci acquièrent occasionnellement une lumière. Dans le hile de l'organe, les canalicules débouchent dans un réseau épithélial, le rete testis, très apparent à cause de la basophilie de ses cellules ; ce noyau médullaire de la gonade est une ébauche testiculaire parfaite, les cellules de Leydig mises à part... Le noyau de tissu testiculaire est de toutes parts (sauf à son hile) enveloppé par un manchon de tissu ovarien dont les cellules germinales sont en méiose ».

La transformation morphologique de la gonade qui aurait été ainsi produite, apparaît donc principalement comme une simple stimulation de la zone médullaire de l'ovaire embryonnaire. L'appréciation de l'effet obtenu nous paraît extrêmement délicate ; il existe en effet, dans l'ovaire embryonnaire du cobaye, comme dans celui du lapin ou celui du chat, des cordons sexuels de première prolifération, localisés dans la zone centrale, médullaire, de l'ovaire, où ils persistent, facilement reconnaissables, pendant la plus grande partie du développement normal de la glande génitale. Chez le

lapin en particulier, nos observations personnelles (non publiées) nous ont montré que ces tubules épithéliaux sont bien développés dans l'ovaire normal, qui par certains côtés, pourrait être considéré comme ayant potentiellement une valeur d'ovotestis. On peut même distinguer dans ces cordons épithéliaux de première poussée, des gonocytes ; ces derniers ont d'ailleurs été décrits dans la zone médullaire des ovaires de plusieurs embryons de Mammifères (en particulier des bovidés) ; ils dégénèrent en général, peu de temps avant la naissance ; il n'est donc pas surprenant d'en rencontrer dans la zone médullaire des ovaires des cobayes décrits par DANTCHAKOFF V. Enfin, l'une des caractéristiques les plus fréquentes des ovaires masculinisés des free-martins, est l'absence d'un cortex, sa dégénérescence, ou tout au moins sa désorganisation. Or rien de tel ne paraît exister dans les ovaires des cobayes injectés ; l'auteur pense que cette persistance de la partie corticale de la glande est due à une intervention hormonale ayant eu lieu beaucoup trop tardivement.

Une confirmation de ces résultats, décrits seulement d'une façon sommaire en avril 1939, nous paraît nécessaire avant de pouvoir accepter, sans réserve, ce rapport de la masculinisation de la gonade du cobaye et les conclusions qu'en tire l'auteur quant à la similitude des agents en cause : hormone mâle de l'adulte et corps chimique agissant dans le free-martin.

La présence de tels tubules épithéliaux dans la partie médullaire de l'ovaire d'autres rongeurs comme la souris et le rat, chez lesquels on n'en trouve pas au cours du développement normal, serait évidemment plus convaincante ; mais nous avons vu que, jusqu'à présent, l'expérimentation n'avait pas réussi à faire développer ces structures. Là où elles existent normalement, un des meilleurs critères pour juger d'une inversion de l'histogénèse de la gonade nous paraît devoir être la suppression ou du moins l'inhibition à des degrés divers du développement du cortex ovarien.

Chez la souris, nous avons vu que l'injection de propionate de testostérone à la femelle gestante ne provoquait — dans les conditions des expériences jusqu'ici réalisées — que des transformations légères ne représentant vraisemblablement que les premiers stades d'une masculinisation de la glande.

GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. (1939) arrivent à des conclusions analogues chez le rat : « In none of the experimen-

tal animals have there been any definite gonadal changes », et TURNER C. D. conclut également à la suite de ses travaux sur la souris (1939) : « The present observations on the mouse indicate that, following the prenatal administration of relatively large amounts of testostérone propionate, there is no impression of male characterization upon the gonad primordia of genetic females ».

La même absence d'effets des hormones génitales sur l'organo-génèse de la gonade, a été constatée chez l'Opposum : c'est ainsi qu'à la suite d'un traitement des Opposums au stade d'indifférenciation sexuelle, peu après la naissance MOORE C. R. conclut (1939) : « Gonad development has suffered little if any histological modification from treatment during early development and only gross size modifications are apparent ». Les recherches effectuées par BURNS R. K. chez *Didelphis virginiana* (1939) le conduisent à des constatations analogues.

L'injection de propionate de testostérone effectuée le premier ou le deuxième jour après la naissance ne provoque pas la masculinisation des ovaires. Ce résultat est d'autant plus important que la différenciation histologique de la gonade vient juste de débiter à la naissance ; l'étude histologique effectuée amène l'auteur à conclure : « In spite of the profound changes induced in the reproductive tracts, the gonads are affected but little. Grossly there is a distinct reduction in size in both ovary and testis, but histologically both glands are essentially unchanged ». Seules les voies efférentes des gonades sont modifiées, le rete a pris un développement extensif et s'étale dans la région médullaire. L'étude des effets du dipropionate de l'œstradiol amène à des constatations analogues ; il se produit bien des changements dans les gonades des animaux traités, et en particulier, une forte inhibition du développement, mais aucune de ces modifications n'a la valeur d'une inversion du type sexuel de la glande : « In these experiments, as well as in those previously reported, no changes have occurred in the gonads that can be properly interpreted as sex transformation following the use of either hormone. Since at the beginning of the experiments, the gonads were in every case either indifferent morphologically, or in a very early stage of differentiation, more significant changes might have been expected, especially in view of the extreme modification of most accessory structures. The effects noted are almost entirely inhibitory in nature. Treatment with male

hormone induces no change in the ovary comparable to the free-martin effect, even after prolonged administration » (BURNS R. K., 1939).

Ainsi, mise à part l'observation de DANTCHAKOFF V., les résultats des études des différents investigateurs sont concordants ; on n'a pu, à l'heure actuelle provoquer par l'action d'une hormone génitale de l'adulte une inversion profonde du type sexuel de la gonade embryonnaire des Mammifères (1).

Si l'action des hormones génitales de l'adulte, sur l'embryon des Mammifères, n'a pas encore permis de réaliser une véritable inversion sexuelle de la gonade, certains effets, obtenus avec ces hormones chez l'adulte, ont été quelquefois interprétés comme les premiers stades d'une masculinisation de la glande génitale femelle.

C'est ainsi que, à la suite de l'injection de diverses hormones oestrogènes à des cobayes femelles dès leur naissance, NELSON W. O. a observé (1939) des transformations dans les ovaires de ces animaux qui semblent indiquer une inversion sexuelle au moins partielle : chez deux de ces cobayes, « the ovarian cortex was almost completely absent. The medullary portion was relatively large with areas which strongly suggested small seminiferous tubules. The rete tubules were widely dilated ». La modification ainsi observée est assez surprenante au premier abord étant donné qu'elle

(1) Nous signalerons cependant que quelques modifications rappelant un début de masculinisation de la glande génitale ont été décrites chez le rat et la souris intersexués ; c'est ainsi que GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. ont rapporté (1938) l'existence de modifications de l'ovaire de rats nés de mères ayant reçu de fortes doses de propionate de testostérone pendant la gestation : chez les descendants intersexués devenus adultes la partie médullaire de l'ovaire est modifiée : « An extensive rete is present and medullary tubules extending from the rete into the stroma of the gonad have been noted » ces formations sont interprétées par les auteurs comme un indice d'une « masculinization of the female gonad ». Cependant ces auteurs revenant ultérieurement (1939) sur cette interprétation indiquent que ces structures qui existent chez quelques intersexués ne constituent pas une modification constante de la gonade ; bien que de tels tubules n'aient pas été observés dans les ovaires normaux examinés en coupes sériées, l'étude des témoins n'a cependant pas été assez poussée pour permettre de conclure à leur absence chez les femelles normales et par conséquent la signification de ces observations ne peut encore être évaluée.

Nous avons également décrit (RAYNAUD A., 1941) la présence de tubules épithéliaux situés dans la partie centrale de l'ovaire de souris femelles intersexuées ayant reçu après la naissance des injections de propionate de testostérone. Quelques-unes de ces formations rappellent des tubules testiculaires stériles, mais il ne s'agit vraisemblablement là que d'un phénomène secondaire de convergence de forme.

représente une masculinisation partielle obtenue par action de substances œstrogènes.

De même SELYE H. rapporte (février 1940) les effets obtenus en injectant de fortes doses de propionate de testostérone au rat ; (les animaux reçoivent 1 mgr. par jour pendant 15 jours par voie intra-péritonéale, puis 3 mgr., par voie sous-cutanée, ultérieurement). Les ovaires de ces individus, sacrifiés à l'âge de trente jours, sont plus ou moins atrophiés, et ne contiennent que quelques follicules primordiaux et des ovules en voie de dégénérescence ; par contre, dans la médulla se sont développés des tubules épithéliaux qui se sont mis en rapport avec le rete et donnent à la glande un aspect d'ovotestis : « While the cortical portion of the gonad was obviously ovarian in type, the medulla contained numerous epithelial tubules, thus giving the gonads an appearance very similar to that of an ovotestis as illustrated in the publication of WILLIER B. H., RAWLES and KOCH F. C. who produced such a structure in the genetically female chick embryo by testosterone administration ». Tant que la nature et l'origine exacte de ces tubules ne seront pas établies, leur homologie restera incertaine. Nous ne pouvons, d'après cette simple description, les considérer comme des cordons sexuels primaires équivalents à des tubules séminifères. L'auteur insiste d'ailleurs sur ce point : « Although these epithelial cords and tubules resemble early embryonic testis tissue, their cells are not sufficiently differentiated to allow a definite diagnosis. It is quite possible that they are merely ductuli efferentes which invade the medulla of the ovary ». Nous ne pouvons donc pas encore conclure, dans ce cas également, à une inversion sexuelle véritable de la partie germinative de la gonade.

B. — Autres méthodes utilisées pour provoquer des modifications de la structure histologique des glandes génitales.

L'application aux Mammifères, des techniques opératoires consistant à enlever, chez les oiseaux, la plus grande partie du parenchyme ovarien cortical (CARIDROIT, PEZARD, BENOIT) pour provoquer le développement des cordons sexuels mâles de la gonade, devait conduire LIPSCHÜTZ A. (1933-1938) à des constatations intéressantes : ayant constaté chez des cobayes normaux présentant une masculinisation du clitoris, une hypertrophie des tubules médul-

lares, cet auteur va essayer de provoquer expérimentalement l'évolution de ces formations : « Je me suis demandé s'il serait possible d'activer les cordons médullaires, partie rudimentaire masculine de l'ovaire, en éliminant par résection la circonférence ovarienne » ; et à la suite de fragmentation ovarienne chez un cobaye adulte, (dont l'autre ovaire avait été (précédemment enlevé), l'auteur a observé deux fois une hypertrophie de ces formations de la medulla ovarienne, qui contient alors « des tubules à cellules cubiques riches en cytoplasme, tubules différents de ceux du hile de l'ovaire normal » (LIPSCHUTZ A. 1938).

Si les tubules ainsi développés correspondent réellement aux cordons sexuels primaires (et non à des ramifications du rete), l'expérience de LIPSCHUTZ établirait donc que l'antagonisme cortico-médullaire, chez l'adulte, n'est pas l'apanage des Vertébrés inférieurs, mais qu'il existe également chez certains Mammifères. Il serait à ce point de vue là extrêmement important de réaliser des expériences semblables chez des animaux dont la partie médullaire de la gonade est fortement développée comme c'est le cas pour certains insectivores (Taupe, etc.).

L'action des radiations a été également utilisée comme technique ayant pour but de provoquer des modifications du type sexuel des gonades ; c'est ainsi que BRAMBELL F. W. R., PARKES A.-S. et FIELDING U. irradiant (1927) aux rayons X, des ovaires de souris âgées de trois semaines : après ce traitement, ils observent la dégénérescence de tous les ovocytes et de leurs enveloppes folliculaires ; mais simultanément, prend naissance une prolifération de cordons épithéliaux à partir de l'épithélium germinatif ; ces cordons assument bientôt l'aspect de tissu lutéinique. Dans plusieurs cas, ces auteurs ont observé une seconde prolifération de cordons épithéliaux à partir de l'épithélium germinal, cordons sphériques ou légèrement allongés ; ils se demandent quelle est la nature de ces formations et posent la question de leur équivalence avec les cordons sexuels des free-martins. Si celle-ci était démontrée on pourrait admettre qu'une inversion sexuelle de l'ovaire a été produite par l'irradiation : « These cords resemble the so-called spermatic cords described in the ovaries of inbred rabbits by HAMMOND and of free-martin cattle by a number of authors... We do not feel however that the data are sufficient to prove that they are or are not spermatic in nature but what evidence there is

seems to favour this hypothesis. If so, the initial stages of sex-reversal can be produced in the mouse by the action of X-rays on the ovary ». Les microphotographies présentées par les auteurs ne nous paraissent pas très démonstratives. Étant donné l'aspect de ces formations, leur similitude avec les cordons de cellules d'aspect lutéinique qui prennent naissance en des points variés de l'ovaire sous l'effet de l'irradiation ou même d'hormones gonadotropes, nous n'acceptons qu'avec la plus grande réserve les homologies et les conclusions présentées par les auteurs précédents.

Nous terminerons cette étude des essais d'inversion sexuelle de la glande génitale des Mammifères en faisant une rapide allusion aux travaux de HILL R. T., GARDNER W. U., DEANESLY R., qui ont mis en évidence la bipotentialité physiologique de l'ovaire des Rongeurs en montrant que, dans des conditions déterminées, cette glande génitale pouvait libérer l'hormone normalement sécrétée par la glande du sexe opposé. En greffant des ovaires de jeunes souris dans l'oreille de souris mâles castrées de la même portée, HILL R. T. et GARDNER W. U. (1936), HILL R. T. (1937-39) ont observé que certains mâles porteurs de ces ovaires possédaient des glandes accessoires bien développées (et non du type castrat). Les animaux dont les vésicules séminales et la prostate présentaient des signes d'activité glandulaire étaient ceux qui étaient placés à une température de 22 degrés. L'auteur pense donc que la température a permis à l'ovaire d'extérioriser une fonction normalement inhibée par la température plus élevée de la région abdominale dans laquelle sont situés les ovaires. En effet, lorsque ces mâles, porteurs de greffes ovariennes dans les ovaires, étaient placés dans une salle à 37°, l'effet androgène de la greffe ovarienne ne se manifestait plus.

Les résultats des auteurs précédents ont été en partie confirmés par DEANESLY R. qui a mis en évidence (1938) une fonction androgène des ovaires de rats greffés dans les oreilles de mâles castrés. Pour cet auteur, c'est la présence de cellules lutéiniques, dans la thèque interne des follicules, qui détermine la fonction androgène de l'ovaire greffé. Ces derniers continuent d'ailleurs à sécréter des hormones œstrogènes.

PFEIFFER C. A. a montré (1939) que sous l'influence d'injections de sérum de jument gravide, les ovaires de souris (en position normale ou greffés dans les oreilles de mâles castrés), étaient en grande partie composés de cellules lutéiniformes ; certaines constituent

de véritables corps jaunes, d'autres proviennent de follicules primaires lutéinisés, d'autres de cordons cellulaires proliférant à partir de l'épithélium germinatif, ou de cellules interstitielles transformées ; de tels ovaires exercent alors chez les mâles une action androgène qui se traduit par la stimulation des vésicules séminales et des diverses glandes accessoires.

LAMPTON A. K. et MILLER A. J. ont effectué également des expériences semblables (1940) ; ayant prélevé l'ovaire de rats adultes et ayant greffé ces glandes génitales dans l'oreille des donneurs, ils ont constaté un effet androgène de ces greffes, se traduisant par une hypertrophie du clitoris, que l'animal soit placé à une température de 33° ou de 22° C. Dans les deux cas les ovaires contiennent du tissu lutéinique mais ce dernier est plus abondant dans les glandes des rats placés à la température la plus élevée.

Quelle que soit l'origine de cette sécrétion androgène, ces expériences sont intéressantes, en ce sens qu'elles dévoilent une fonction de l'ovaire méconnue jusqu'ici chez ces Rongeurs. Y a-t-il là une sorte d'inversion physiologique de la glande génitale ? HILL R. T. ne le pense pas : « It is not considered, in these experiments that any type of sex reversal is dealt with. Instead it would seem that the technique used has only served to manifest a function which probably exists, to a small degree, in the gonads of most normal females ». Une telle fonction endocrine bisexuelle est bien connue chez les Oiseaux (cas de la poule par exemple, de l'étourneau WIRSCH E., 1938), etc... Comme le fait remarquer HILL, il n'a pas été démontré que le testicule des Mammifères puisse, après greffe, élaborer des quantités importantes d'hormone femelle ; et l'auteur se demande alors : « is the mammalian female gonad then the dominant type and capable of elaborating two sex hormones ? » Cependant, dans certains cas, le testicule de certains Mammifères est capable de sécréter des quantités importantes d'hormone femelle (cas de l'étalon, du sanglier, etc.).

Nous n'insisterons pas davantage sur ces expériences qui ne se rattachent pas directement au problème de l'intersexualité morphologique que nous étudions. Elles ont cependant l'intérêt de dévoiler une bipotentialité physiologique de la glande génitale, qui ne doit pas être sans rapport avec sa bipotentialité morphologique. Sans qu'on puisse parler d'intersexualité hormonale il s'agit ici du problème plus général de l'amphisexualité endocrinienne.

Appendum I.

Bien que ce chapitre soit uniquement consacré à l'examen des questions se rapportant à l'intersexualité obtenue expérimentalement, il nous paraît nécessaire de rappeler ici que des états intersexuels spontanés ont été observés chez la souris :

DANFORTH C. H. a décrit (1927) une souris possédant du côté gauche un ovaire bien développé contenant de nombreux follicules, associé à une trompe et à une corne utérine. Du côté droit existait un testicule en préspermatogénèse, auquel faisait suite un canal déférent dans lequel débouchait une vésicule séminale ; quelques glandes prostatiques auraient existé du côté femelle.

BLOTEVOGEL W. a décrit (1932) une souris femelle ayant à droite un ovaire et du côté gauche un testicule. Les organes génitaux externes étaient du type femelle normal.

FEKETE E. a décrit (1937) une souris âgée de deux mois appartenant à la lignée « dilute-brown » de LITTLE-MURRAY. Cet animal possédait des organes génitaux externes de type femelle ; du côté droit, mal étudié, aurait été un ovaire et une corne utérine normale ; à gauche existait un testicule en spermatogénèse active (spermatogonies et spermatocytes mais pas de spermatozoïdes) ; l'épididyme et le canal déférent étaient normaux ainsi que la vésicule séminale gauche ; une corne utérine rudimentaire accompagnait le canal déférent gauche. Le vagin était normal.

Il est intéressant de remarquer que, dans ces trois cas, il ne semble pas y avoir eu d'ovotestis, ni d'intersexualité même légère des glandes génitales. Les organes génitaux externes de ces trois individus anormaux de souris sont de type femelle.

Il est regrettable qu'une étude histologique plus complète de chacun de ces individus n'ait pas été faite et que la description des relations topographiques existant entre les voies génitales et l'urètre ne soit pas donnée. Seule une étude détaillée de cette région aurait pu permettre de déterminer quels étaient les facteurs qui étaient intervenus pour produire ce type d'anomalie. En l'absence de données histologiques plus précises, la genèse de ces déficiences est difficile à interpréter ; il est curieux de constater que le testicule en développement n'a pas modelé les organes génitaux externes vers le type mâle. On doit admettre que les sécrétions ovariennes ont dominé quantitativement l'effet des sécrétions testiculaires vis-à-vis de l'ébauche du sinus uro-génital et du tubercule génital.

La cause de ces anomalies sexuelles d'un type si particulier réside-t-elle dans une aberration chromosomique entraînant un déséquilibre unilatéral des gènes sexuels ? Le spécimen décrit par DANFORTH a été considéré comme un gynandromorphe, opinion qui a été discutée par KREDIET (1931). Il est en effet intéressant de constater qu'un tel animal provient d'une lignée qui a une tendance héréditaire à produire des monstres doubles et DANFORTH écrit à ce sujet (1932) : « The present specimen was undoubtedly

genetically one of these... It certainly was not proved to be a genetic gynandromorph ».

L'expérimentation seule permettra de résoudre de tels problèmes. Elle a déjà permis de mettre en évidence une réactivité différente des deux parties droite et gauche de l'appareil génital. Par le jeu d'un balancement, de certains équilibres, entre les deux hormones mâle et femelle injectées, nous avons réussi à obtenir des individus présentant une asymétrie sexuelle latérale, et dont l'appareil génital externe était tantôt du type mâle tantôt du type femelle, suivant la prépondérance du type sexuel de l'hormone injectée. Il semble que ce soit dans cette direction que l'on doit chercher la solution du problème posé par ces anomalies.

Appendum II

L'analyse des travaux antérieurs et l'examen comparé des résultats obtenus dans les expériences entreprises en vue de modifier par l'action hormonale la différenciation sexuelle de diverses espèces de Mammifères met en lumière l'homogénéité des résultats acquis à l'heure actuelle : L'introduction d'une hormone androgène dans l'organisme embryonnaire de la souris, du rat, du cobaye ou de l'opossum entraîne chez les fœtus de sexe femelle, le développement du système wolffien normalement destiné à dégénérer, le développement des glandes annexes mâles et la masculinisation des organes génitaux externes. Inversement un stimulus œstrogène produit des effets sensiblement comparables chez les embryons mâles de souris, de rat, ou d'opossum, déterminant l'évolution du système müllérien, la féminisation du sinus uro-génital et des organes génitaux externes.

Si la similitude des effets généraux produits par l'intervention hormonale chez des animaux aussi différents que les petits Rongeurs et l'Opossum est remarquable, il n'en existe pas moins certaines différences qui doivent être ici soulignées : en particulier la réaction de métaplasie et de prolifération épithéliale que nous avons décrite dans les parois du sinus uro-génital des embryons de souris œstrinisés, ne semble pas avoir été observée chez le Rat ; elle est au contraire très prononcée chez l'Opossum.

Le propionate de testostérone provoque un développement du système müllérien chez *Didelphis virginiana* ; aucun effet semblable n'a été observé chez la Souris et le Rat. Il est vraisemblable que la discordance de ces résultats ne tient pas à une sensibilité différente des canaux de Müller de la Souris ou de l'Opossum et à une réactivité différente vis-à-vis du même corps chimique. De nombreux faits conduisent à penser que c'est plutôt dans les transformations que peut subir une substance chimique, injectée dans l'organisme, au cours du métabolisme, qu'il faut chercher l'origine de ces réactions dites paradoxales. Il semble qu'un phénomène analogue de transformation secondaire des hormones œstrogènes,

injectées à la souris ou au rat en gestation, soit également à l'origine des effets de caractère androgène observés chez les fœtus femelles. Avant d'attribuer une propriété amphisexuelle intrinsèque à l'hormone que l'on injecte il faudrait établir que c'est bien la même hormone qui a été injectée, qui agit sur les cellules réagissantes, et non un mélange du corps primitif et d'un autre composé (ce dernier pouvant provenir d'une transformation du premier). La même remarque s'applique aux effets paradoxaux qui ont été décrits chez les Oiseaux et les Batraciens.

Bien que notre travail ait été jusqu'ici strictement limité à la classe des Mammifères, il nous paraît nécessaire de le situer dans le cadre général des recherches expérimentales sur la sexualité des Vertébrés, en rappelant très brièvement les résultats acquis dans les différentes classes de cet embranchement.

Chez les Oiseaux, OHNISHI Y. semble avoir été le premier expérimentateur qui ait essayé (1931) de modifier le développement de l'embryon de poulet à l'aide d'hormones génitales : injectant à l'intérieur de l'œuf des extraits de corps jaunes de vache, la *liquor folliculi* de l'ovaire de vache et un extrait testiculaire, il sacrifiait les embryons après 16 à 18 jours d'incubation ; le seul effet constaté par l'auteur semble avoir été un accroissement du développement des ovaires.

C'est à KOZELKA A. W. et GALLAGHER T. F. que l'on doit la première démonstration expérimentale (1934) de l'effet des hormones génitales sur l'embryon de poulet. Comme l'avait fait l'auteur précédent, ces expérimentateurs ont injecté dans l'albumen de l'œuf de Leghorns blanches, dans les trois premiers jours de l'incubation, diverses solutions hormonales : extrait d'urine de l'homme, extrait de testicule de taureau, et de la folliculine (theelin et theelol cristallisés). L'extrait d'urine humaine avait été contaminé avec 6,3 unités rats internationales de substance œstrogène : sur 56 œufs injectés avec cette substance, ces auteurs obtinrent 18 hermaphrodites possédant un testicule d'un côté, et de l'autre soit un ovaire, soit un ovotestis. Les canaux de Müller étaient également stimulés. C'est la première obtention expérimentale du développement d'un cortex ovarien à la surface testiculaire : « Theelin and theelol caused a variable degree of replacement of testicular by ovarian tissue in the periphery of the left testis ».

Ces premières recherches ont été suivies d'un grand nombre de travaux parmi lesquels nous citerons ceux de WILLIER B. H., GALLAGHER T. F. et KOCH F. C. (1935), de WOLFF E. et GINGLINGER A. (1935), de DANTCHAKOFF V., etc. Les transformations essentielles obtenues par l'action des hormones génitales consistent en une inversion de l'histogénèse des gonades et une stimulation ou une inhibition des gonoductes : chez les mâles les hormones œstrogènes provoquent, à partir de l'épithélium du testicule embryonnaire, la prolifération de cordons corticaux ovariens et la réduction de la zone testiculaire ; dans les deux sexes les canaux de Müller sont stimulés et se différencient en oviductes. Chez les femelles les hormones andro-

gènes provoquent dans l'ovaire gauche, la réduction plus ou moins forte du cortex, la transformation du tissu médullaire en cordons sexuels contenant des gonocytes et l'apparition de cordons testiculaires ; la gonade droite montre également une hypertrophie médullaire et des cordons testiculaires. Les canaux de Müller sont fortement hypertrophiés, l'oviducte gauche régresse dans sa partie distale, le droit est, suivant les conditions d'injection, hypertrophié ou réduit. Chez les mâles génétiques la testostérone provoque une réduction de taille des testicules, et fait régresser les canaux de Müller. Avec l'androstérone ou la déhydroandrostérone au contraire, une action féminisante est obtenue, le testicule gauche se transforme en ovotestis, les oviductes s'hypertrophient.

Chez les Reptiles plusieurs recherches ont également été effectuées : DANTCHAKOFF V., introduisant dans l'œuf de lézard, de la folliculine, obtient le développement des canaux de Müller et l'inhibition de la formation des sacs péniers chez les mâles, l'hypertrophie des oviductes chez la femelle. L'action stimulante des substances œstrogènes vis-à-vis des canaux de Müller a également été constatée chez des animaux immatures : chez *Testudo iberica* par KEHL R. (1930), chez *Eumeces* par TURNER D. (1935), chez des *Alligator mississippiensis* par FORBES T. R. (1937, 1938). La testostérone provoque, dans ce dernier cas, une hypertrophie des oviductes des femelles ; et avec l'androstérone, KEHL R. a obtenu (1937) chez *Uromastix acanthinurus*, un développement du « segment sexuel » de la portion préterminale du tube urinaire de la femelle et un développement épithélio-glandulaire de l'oviducte.

Chez les Batraciens, PADOA E. (1936), WITSCHI E. et CROWN E. N. (1937), GALLIEN L. (1937-1939), FOOTE C. L. (1938-1940), WITSCHI E. (1939), BURNS R. K. (1938, 1939), FOOTE C. L. et WITSCHI (1939) ont également obtenu une action des hormones génitales sur la différenciation du tractus génital des animaux larvaires ; en général sous l'effet d'une action œstrogène, les gonades évoluent vers le type ovarien ; leur histogénèse s'effectue au contraire suivant le type testiculaire sous l'effet d'un stimulus androgène. Mais dans certaines conditions d'injection, des effets masculinisants ont été obtenus avec les hormones œstrogènes (PADOA E. (1936), GALLIEN (1937-1941)). Au point de vue de l'action sur le tractus génital, des effets stimulants ont été obtenus par l'action des hormones œstrogènes sur les voies müllériennes, et des effets stimulants sur les voies wolffiennes, par l'action des hormones androgènes. Inversement l'injection de propionate de testostérone inhibe le développement des canaux de Müller des larves d'*Amblystoma* (BURNS R. K. 1939, FOOTE C. L., 1940).

Enfin, chez les Poissons, des effets masculinisants et féminisants ont été également obtenus, surtout chez les cyprinodontes vivipares, en particulier chez les Lebistes et les Xiphophores (travaux de PADOA (1937), REGNIER Th. (1938), etc.).

Nous ne pouvons davantage insister sur ces résultats expérimentaux dont la plupart sont actuellement devenus classiques. Cet examen sommaire suffit à montrer que, dans les différentes

classes de: Vertébrés, les hormones génitales sont susceptibles de provoquer des déviations de la différenciation sexuelle des embryons, de modeler leur tractus génital vers le type mâle ou vers le type femelle, suivant la nature sexuelle de l'hormone utilisée: les hormones androgènes provoquent une masculinisation des embryons ou des larves, les hormones œstrogènes leur féminisation. Mis à part quelques effets d'apparence anormale (réactions paradoxales observées dans tous les groupes) et des particularités individuelles de réaction, une grande similitude existe dans les déviations de la différenciation sexuelle, provoquées par les hormones génitales, chez les embryons de Poissons, de Batraciens, de Reptiles, d'Oiseaux et de Mammifères.



CHAPITRE VIII

Considérations générales sur les étapes successives et l'enchaînement des processus de la différenciation sexuelle des embryons de Mammifères.

L'étude des processus de la différenciation sexuelle des embryons de Souris et du déterminisme de cette différenciation, nous révèle deux aspects principaux de ces phénomènes :

a) La succession des étapes morphologiques de la différenciation sexuelle :

Depuis la fécondation (qui assure la détermination du sexe génique de l'œuf (1)), jusqu'au dixième jour, environ, de la vie intra-utérine, s'étend la phase d'indifférenciation sexuelle somatique du développement embryonnaire : la segmentation de l'œuf, les pre-

(1) Nous rappellerons brièvement ici, que l'étude cytologique des éléments reproducteurs de la Souris a permis de mettre en évidence une différence très nette dans la morphologie des hétérochromosomes de la cellule sexuelle mâle et de la cellule sexuelle femelle ; le nombre diploïde de chromosomes est égal à 40 dans les spermatogonies et les ovogonies des différentes espèces de souris étudiées ; mais dans les spermatocytes de premier ordre, au cours de la métaphase réductionnelle, dans le testicule, les hétérochromosomes apparaissent sous forme d'un couple hétéromorphe XY, l'X étant représenté par un long filament pâle, l'Y par un élément punctiforme, fortement coloré ; ce couple se dissocie à la méiose. Dans l'ovaire au contraire les hétérochromosomes constituent une paire homogène représentée par deux X. Ainsi est acquise une base cytologique rendant compte, grâce au jeu de la méiose, de la détermination génique du sexe de l'œuf fécondé (existence de deux types de spermatozoïdes au point de vue de leur garniture chromosomique et génique, et au contraire d'un seul type d'ovules). Les processus morphologiques correspondant à la détermination proprement dite du sexe sont donc aujourd'hui connus dans leurs grandes lignes. Nous ne pouvons insister davantage ici sur cette question qui déborde le cadre de notre sujet. Nous renvoyons le lecteur aux recherches effectuées par CUTRIGHT (1932), CREW et KOLLER (1932), TATEISHI (1935), MATTHEY (1936) chez *Mus musculus*, OGUMA K. (1935) chez *Mus molossimus*, MASUI (1923), PAINKER (1927), MINOUCHI (1928) chez *Mus wagneri*. Dans les différentes espèces, l'analyse cytologique des cellules sexuelles a donné des résultats homogènes.

miers stades de l'organogénèse s'effectuent d'une façon identique pour tous les embryons en voie de développement dans l'utérus de la souris, quel que soit leur sexe génotypique.

Au neuvième jour, apparaît l'ébauche de la gonade et, dès ce stade, l'embryon entre dans la période de la différenciation sexuelle somatique : c'est entre le dixième et le douzième jour que se décide le sort de la glande génitale : son histogénèse s'effectuera dans la direction testiculaire chez les mâles génétiques, dans le sens ovarien chez les femelles génétiques.

La différenciation sexuelle des voies génitales est plus tardive : les canaux de Wolff et les canaux de Müller s'édifient et se développent d'abord d'une façon identique dans les deux sexes ; ce n'est que plus tard qu'une évolution divergente se manifeste : les canaux de Müller regressent chez les embryons mâles, les canaux de Wolff s'atrophient chez les fœtus femelles.

Le sinus uro-génital embryonnaire donnera naissance, à son tour, à un canal uro-génital indivis chez le mâle génétique, à un urètre et un cordon vaginal chez les femelles. Enfin, l'ébauche des organes génitaux externes sera également modelée sexuellement en un pénis ou en un clitoris, mais, comme pour le sinus uro-génital, l'évolution morphologique de ces ébauches est loin d'être terminée à la naissance ;

b) L'aspect physiologique du problème de la différenciation sexuelle de l'embryon :

La connaissance de ces étapes morphologiques successives de la différenciation sexuelle embryonnaire conduit à envisager l'enchaînement des processus qui en assurent la réalisation :

Nous sommes ainsi amenés à postuler l'existence d'agents morphogènes primaires assurant d'abord la différenciation morphologique des gonades ; celles-ci une fois édifiées dirigeront, par la libération de certaines substances, l'évolution sexuelle des gonoductes, le modelage sexuel du sinus uro-génital et des organes génitaux externes.

Mais la démonstration expérimentale de l'existence de ces agents physiologiques ou celle de leur mode d'action n'a pu, dans beaucoup de cas, être apportée :

Si les étapes morphologiques de l'histogénèse des gonades de l'embryon des Mammifères sont aujourd'hui connues dans leurs

grandes lignes, il n'en est pas moins vrai que l'étude des facteurs responsables de cette histogénèse et des mécanismes qui en assurent l'exécution constitue un domaine encore inexploré. C'est simplement par analogie avec les faits mis en évidence dans les autres classes de Vertébrés, que nous sommes conduits à postuler l'existence de ces substances morphogènes primaires dont l'élaboration aurait pour point de départ l'activité des gènes sexuels et qui assureraient l'histogénèse ovarienne ou testiculaire de la glande. L'entrée en jeu de ces inducteurs de la différenciation corticale ou médullaire représenterait la première étape de la différenciation sexuelle embryonnaire (1); et, dans cette étape, nous ignorons tout de la chaîne des réactions qui lie l'activité du gène sexuel à la réalisation de la forme de la glande génitale.

C'est au cours de l'étape suivante que s'effectue la différenciation des gonoductes : Nous sommes conduits à admettre la présence, dans l'organisme des embryons de sexe mâle, d'une substance sexuelle (libérée par le testicule embryonnaire), agissant sur les canaux de Wolff (qui possèdent la propriété de réagir spécifiquement à son action) pour provoquer leur développement. Inversement, chez les embryons femelles, une substance sexuelle agissant sur les canaux de Müller (spécifiquement sensibles à son action) déterminerait leur évolution. Corrélativement l'involution que subissent les voies génitales hétérologues, dans un embryon de sexe donné, serait due à l'absence de la substance sexuelle appropriée.

Les expériences que nous avons réalisées confirment en grande partie cette manière de voir et les mécanismes physiologiques que nous avons postulés : les hormones androgènes provoquent le développement du système wolffien des embryons, les hormones œstrogènes déterminent l'évolution de leur système müllérien. En outre, ces hormones génitales se sont montrées capables de modeler l'ébauche du sinus uro-génital et des organes génitaux externes.

Mais ces données expérimentales ne nous renseignent qu'incom-

(1) C'est donc à ce moment que se manifesterait l'activité des gènes sexuels ; mais leur rôle s'arrêterait également là ; l'évolution ultérieure de la gonade et des gonocytes ne serait plus sous leur dépendance directe mais sous la direction des substances morphogènes primaires. L'exemple est classique, des poules ovariectomisées du côté gauche, chez lesquelles les ovogonies de la gonade droite évoluent en spermatozoïdes ; mais ces éléments reproducteurs, qui ont subi une différenciation phénotypique mâle, restent cependant femelles par leur stock de gènes sexuels, leur garniture chromosomique (hétérochromosomes femelles, MILLER R., 1938).

plètement sur les processus de la différenciation sexuelle normale.

— D'une part rien ne nous autorise à identifier les hormones injectées, aux substances présentes chez l'embryon ; tout au plus pouvons-nous dire que ces deux groupes de substances possèdent en commun, un certain nombre de propriétés physiologiques.

— D'autre part nous ne connaissons pas par quel mécanisme terminal, agissent les substances injectées, ou les substances sexuelles propres de l'embryon : ces dernières ont-elles des actions inductrices ou « para-inductrices » locales, ou ont-elles au contraire une action générale de nature hormonale ? Certaines constatations plaident en faveur du premier mode d'action, d'autres en faveur du second.

En d'autres termes, nous connaissons actuellement des agents qui sont capables de réaliser quelques-unes des étapes de la différenciation sexuelle embryonnaire ; il n'est cependant pas établi que ces agents soient identiques aux agents embryonnaires véritables, ni qu'ils agissent par le même mécanisme.

Conclusions.

Nous connaissons les étapes morphologiques de la différenciation sexuelle des embryons ; mais dans la chaîne des processus physiologiques qui concourent à la réalisation de cette différenciation, seuls quelques maillons ont pu être identifiés ; plusieurs intervalles de cette série échappent encore totalement à l'investigation, en particulier ceux correspondant à l'histogénèse des gonades. Dans d'autres, l'expérimentateur a pu reproduire la plupart des manifestations de la différenciation sexuelle normale sans pouvoir pour cela conclure à une identité des agents embryonnaires et des substances qu'il utilise, ou à une similitude de leur mode d'action. L'observation du déroulement morphologique de la différenciation sexuelle normale, et de son analogie avec celle des Vertébrés inférieurs, conduit à *postuler* la chaîne d'événements suivants : gènes sexuels, substances inductrices primaires déterminant l'histogénèse des glandes génitales, substances sexuelles libérées par les gonades embryonnaires, et tenant sous leur dépendance la différenciation sexuelle du sinus uro-génital et des organes génitaux externes.

Ainsi, c'est l'entrée en jeu des substances inductrices primaires, provenant de l'activité des gènes sexuels, qui déclencherait la sexualisation du soma indifférent. Après l'édification de la gonade, cette sexualisation se réaliserait progressivement par une série de réactions successives ayant la gonade embryonnaire pour origine. De là découle la possibilité, pour l'expérimentateur, d'intervenir aux différents stades de cette différenciation sexuelle, de la faire évoluer à son gré vers le sens mâle ou vers le sens femelle, s'il est en possession d'agents ayant d'une part des propriétés analogues à celles des substances embryonnaires, et d'autre part capables d'imposer leur dominance quantitative vis-à-vis des premiers facteurs.

C'est parce que les hormones génitales des Mammifères adultes possèdent de telles propriétés, que nous avons pu modifier, en grande partie, la destinée sexuelle phénotypique de l'embryon des Mammifères.



Conclusions générales.

I. — Modification de la différenciation sexuelle embryonnaire de la Souris, par action des hormones génitales.

Les hormones génitales du Mammifère adulte, ou les substances synthétiques voisines, sont capables de provoquer des modifications profondes de la différenciation sexuelle de l'embryon de Souris. Suivant la nature sexuelle de l'hormone utilisée, l'histogénèse sexuelle embryonnaire est déviée dans le sens mâle ou dans le sens femelle :

A. ACTION DES HORMONES ANDROGÈNES.

α) L'injection d'une hormone androgène (propionate de testostérone, dehydroandrosterone) à la Souris en gestation ou à l'embryon *in utero*, provoque, chez les fœtus de sexe femelle, le maintien et le développement des voies génitales et des glandes annexes mâles, l'inversion du type sexuel de l'histogénèse du sinus urogénital et des organes génitaux externes.

Lorsque la stimulation androgène a été suffisamment intense et précoce, les femelles provenant des mères ainsi injectées, possèdent, à la naissance, un assemblage complexe de voies génitales, constitué par le système müllérien (trompes, cornes utérines, corps de l'utérus), le système wolffien (épididymes, canaux déférents, vésicules séminales), les glandes annexes mâles (glandes coagulantes, bourgeons prostatiques, glandes de Cowper), un urètre mâle (canal urogénital indivis) et un tubercule génital de type pénien.

L'examen histologique des différentes parties de ce tractus génital conduit aux constatations suivantes :

— dans les conditions des expériences jusqu'ici réalisées, les glandes génitales ont conservé le type ovarien ; leur structure histologique n'a été que très légèrement altérée par le traitement hormonal, leur histogénèse n'a pas subi de déviation essentielle.

— Le développement des canaux de Müller des embryons n'est pas stimulé par l'injection de doses élevées de propionate de testostérone à la mère en gestation ; consécutivement à l'injection précoce de doses élevées on observe une inhibition plus ou moins accusée du développement du corps de l'utérus et de la fusion des deux canaux de Müller.

— Le cloisonnement du sinus uro-génital a été inhibé.

— Le développement des glandes annexes, de l'urètre mâle et des organes génitaux externes s'effectue suivant le mode observé normalement chez les embryons de sexe mâle.

Le degré de masculinisation des fœtus femelles croît à mesure que la dose d'hormone androgène, injectée à la mère, augmente. Lorsque l'intensité du stimulus hormonal est insuffisante, ou lorsque l'injection est faite tardivement (après le 16^e jour), les embryons femelles sont incomplètement masculinisés, ils possèdent des voies génitales mâles rudimentaires et des organes intersexuels.

β) L'injection de faibles doses de propionate de testostérone à la Souris en gestation est sans effet sur la différenciation sexuelle des embryons mâles ; l'injection de doses élevées provoque un hyperdéveloppement de leurs voies génitales.

B. ACTION DES HORMONES OESTROGÈNES.

L'injection d'une hormone œstrogène (dipropionate de l'œstradiol ou dihydrostilbœstrol) à la Souris en gestation provoque des modifications de la différenciation sexuelle des embryons de sexe mâle et des embryons de sexe femelle :

α) Les embryons mâles, provenant des mères ainsi injectées, ont un appareil génital qui présente des degrés variables de féminisation. L'étude histologique de leur tractus génital conduit aux constatations suivantes :

— Les glandes génitales sont restées en position typiquement femelle, accolées à la base des reins et ont conservé une structure testiculaire.

— Les canaux de Müller sont présents, (plus ou moins complets) et différenciés en ostium, trompes, cornes utérines et corps utérin.

— Les canaux de Wolff et les glandes annexes mâles ont subi une atrophie souvent importante.

— Le sinus uro-génital a subi un cloisonnement longitudinal isolant un cordon vaginal dorsal et un urètre femelle antérieur ; les cellules épithéliales de ses parois ont subi une métaplasie et une prolifération aboutissant à la constitution d'un épithélium pavimenteux stratifié.

— Les organes génitaux externes ont pris le type femelle ; l'ouverture uro-génitale primitive persiste.

— Les mamelons se sont développés, et les cinq paires peuvent être présentes à la naissance.

Le degré de féminisation de ces embryons mâles est fonction de la quantité d'hormone injectée et de la précocité des injections.

β) Les embryons femelles provenant des mères ainsi injectées présentent des modifications de leur tractus génital se traduisant par :

— des altérations de la structure histologique des ovaires ;

— l'absence de formation de la bourse ovarienne ;

— une hypertrophie des canaux de Müller ;

— divers indices de masculinisation (persistance de portions plus

ou moins étendues des canaux de Wolff, développement des glandes annexes mâles, inhibition du cloisonnement de la partie supérieure du sinus uro-génital) ;

— une métaplasie et une prolifération des éléments cellulaires des parois épithéliales du sinus uro-génital.

— des modifications de la morphologie des organes génitaux externes ;

— un développement prématuré des mamelons.

C. ACTION CONJUGUÉE

DES HORMONES ANDROGÈNES ET OESTROGÈNES.

L'injection simultanée de propionate de testostérone et de dipropionate d'œstradiol à la Souris en gestation, provoque une masculinisation des embryons de sexe femelle et une féminisation des embryons de sexe mâle. Plusieurs fœtus des deux sexes présentent un développement considérable de l'ensemble de leurs voies génitales (canaux de Wolff et de Müller). Chez la plupart des animaux, les mamelons sont absents ou rudimentaires, les cellules épithéliales du sinus uro-génital n'ont subi ni métaplasie ni prolifération. En général, l'action modelante de l'hormone mâle impose une histogénèse mâle à l'ébauche du sinus uro-génital et à celle des organes génitaux externes.

D. ACTION D'UN EXTRAIT DE TESTICULES DE FOETUS DE VEAU.

L'injection, à la Souris en gestation, d'un extrait testiculaire de fœtus de Veau, a provoqué de faibles déviations, dans le sens mâle, de la différenciation sexuelle des fœtus femelles :

Plusieurs femelles, provenant des mères ainsi injectées, possèdent à la naissance de petits épидидymes et des bourgeons prostatiques ventraux rudimentaires. En outre, les ovaires de trois d'entre elles présentent des altérations de structure.

Le résultat de ces interventions expérimentales est l'édification dans un embryon de sexe donné d'un tractus génital complexe composé des voies génitales homologues, des voies génitales hétérologues, et de voies uro-génitales et d'organes génitaux externes du type sexuel opposé.

Les individus ainsi obtenus sont qualifiés d'animaux intersexués, femelles masculinisées ou mâles féminisés. Il s'agit en réalité d'êtres amphisexués : leur tractus génital se compose de parties mâles et de parties femelles ; ce n'est que dans le cas d'une action hormonale insuffisante ou tardive que des états intersexuels, intermédiaires entre le type mâle et le type femelle prennent naissance.

II. — Evolution, après la naissance, des modifications de la différenciation sexuelle, provoquées pendant la vie embryonnaire.

L'étude de l'appareil génital des Souris intersexuées adultes, des deux sexes, met en évidence les faits suivants :

a) Le tractus génital mâle qui s'est développé chez les embryons femelles, sous l'action d'une stimulation androgène, peut persister et subir un certain développement, après la naissance, en dehors de tout apport extérieur d'hormone mâle ; mais les différenciations fonctionnelles n'apparaissent pas dans ces voies génitales mâles (Souris femelles intersexuées élevées dès la naissance par une mère étrangère non injectée).

b) L'injection d'hormone androgène aux Souris femelles intersexuées provoque, après la naissance, un développement de l'ensemble de leur tractus génital mâle, comparable au développement que présentent les parties homologues du mâle normal. Les diverses différenciations morphologiques (histologiques et cytologiques) et fonctionnelles (sécrétoires) apparaissent dans ces voies génitales mâles. Un pénis complet se développe et le gland est rendu libre par clivage du repli balano-préputial. Ces femelles acquièrent un instinct sexuel mâle et se livrent à la copulation.

c) Chez une souris mâle féminisée âgée de 22 jours, l'examen histologique a décelé la persistance et le développement des extrémités inférieures des deux canaux de Müller, l'hyperdéveloppement de l'utricule prostatique et la kératinisation de ses assises épithéliales.

III. — Interprétation et discussion des résultats expérimentaux.

L'inversion du modelage sexuel de l'embryon à laquelle ont abouti nos interventions expérimentales, nous permet d'aborder le problème complexe de la morphogénèse sexuelle embryonnaire ; l'étude des déviations histogénétiques provoquées, des perturbations produites dans les mécanismes assurant la sexualisation somatique de l'embryon, nous permet d'entrevoir la nature et le jeu de quelques-uns des facteurs qui sont à l'origine des déterminations et des différenciations sexuelles ontogénétiques normales.

Bien que plusieurs des considérations qui se dégagent de cette étude aient seulement la valeur d'hypothèses de travail, l'examen comparatif des résultats expérimentaux obtenus, conduit aux constatations suivantes :

a) Les hormones génitales de l'adulte n'ont provoqué que des altérations légères de la structure des glandes génitales des embryons. Il est cependant possible que certaines de ces modifications représentent la première étape d'une transformation intersexuelle de la gonade. Ces constatations posent le problème du

mode d'action des hormones génitales sur la glande génitale embryonnaire, et indiquent des possibilités d'interférence entre ces hormones et les mécanismes aboutissant à la libération des substances embryonnaires responsables de l'histogénèse des glandes génitales.

b) Chez les embryons des deux sexes, les substances androgènes déterminent le développement des canaux de Wolff, les substances œstrogènes le développement des canaux de Müller. Un certain nombre de constatations (et en particulier l'existence d'effets anormaux produits par les substances œstrogènes chez les embryons femelles) nous autorisent seulement à admettre une communauté de certaines propriétés physiologiques, entre les hormones génitales de l'adulte et les substances embryonnaires normalement responsables de la différenciation sexuelle des gonoductes des embryons.

c) Le sinus uro-génital embryonnaire peut être modelé dans le sens mâle ou dans le sens femelle. Une action hormonale peut donc inhiber ou déclencher les mouvements morphogénétiques qui concourent à l'histogénèse de l'urètre mâle ou à l'histogénèse de l'urètre femelle et du vagin.

Dans les deux sexes, les cellules épithéliales des parois du sinus uro-génital subissent, sous l'action œstrogène, une métaplasie et une prolifération. Cette capacité réactionnelle de ces éléments permet d'interpréter les réactions du type vaginal dites « paradoxales » que l'on observe dans différentes parties du tractus génital et uro-génital des Mammifères mâles œstrinisés.

d) Comme celle du sinus uro-génital, l'ébauche des organes génitaux externes est bipotentielle. Suivant la nature sexuelle de l'influence hormonale à laquelle elle est soumise, elle évolue pour donner naissance à un pénis ou à un clitoris. Un modelage incomplet par l'hormone homologue, ou l'intervention d'une hormone hétérologue, aboutissent à l'édification d'organes génitaux externes intersexuels, ayant des caractères mâles et femelles ; mais cette ébauche unique ne peut jamais donner naissance à un double jeu d'organes génitaux, mâle et femelle, normaux.

e) L'étude des différenciations morphologiques et fonctionnelles qui apparaissent, au cours du développement des voies génitales hétérologues, chez les intersexués nouveau-nés ou adultes, permet d'établir que les canaux de Wolff des femelles ont les mêmes potentialités évolutives que ceux des mâles, et les canaux de Müller des mâles les mêmes potentialités que ceux des femelles ; l'étude de l'évolution de l'ébauche du sinus uro-génital et des organes génitaux externes établit la bipotentialité de ces structures et leur équipotentialité dans les deux sexes. Ainsi, le cas des gonades mis à part, ces deux ensembles de faits apportent une démonstration expérimentale de la neutralité sexuelle du soma d'une part, de l'équipotentialité des tissus homologues dans les embryons de l'un et de l'autre sexe, d'autre part.

f) L'observation du déroulement des étapes morphologiques successives de la différenciation sexuelle de l'embryon des Mammifères, et les résultats expérimentaux actuellement acquis, conduisent à *postuler* l'existence d'une série de mécanismes et de facteurs

physiologiques distincts, intervenant à différents stades du développement embryonnaire pour réaliser cette différenciation. C'est vraisemblablement l'entrée en jeu de substances morphogènes primaires (liées à l'activité des gènes sexuels) qui, en déterminant le type sexuel des gonades, déclenche la sexualisation du soma ; les glandes génitales, une fois édifiées, dirigent par leurs sécrétions l'histogénèse sexuelle des voies urc-génitales des organes génitaux externes.

g) Deux faits saillants se dégagent de l'ensemble de cette étude expérimentale de l'intersexualité embryonnaire :

α) la bisexualité anatomique des voies génitales internes de l'embryon, et la bipotentialité évolutive des ébauches sexuelles uniques mais communes aux deux sexes ;

β) les capacités morphogènes que possèdent les hormones génitales de l'adulte, vis-à-vis des voies génitales et uro-génitales de l'embryon.

C'est sur ces deux bases, morphologiques et physiologiques, que reposent toutes les possibilités expérimentales, et c'est en elles que réside la clé du problème de morphogénèse sexuelle que nous avons abordé. Ce sont ces deux ensembles de faits qui permettent à l'expérimentateur de diriger à son gré, dans le sens mâle ou dans le sens femelle, le modelage sexuel phénotypique de l'embryon des Mammifères.



REMERCIEMENTS

Nous avons, en terminant, l'agréable devoir d'exprimer notre gratitude à tous ceux qui nous ont apporté leur concours dans la réalisation de ce travail.

C'est au mois d'octobre 1936 que M. le Professeur A. LACAS-SAGNE nous a accordé le privilège de travailler dans son laboratoire (Laboratoire Pasteur de l'Institut du Radium). C'est en expérimentant et en étudiant, sous sa direction, le rôle des hormones génitales dans l'étiologie hormonale du cancer mammaire de la Souris, que nous avons effectué nos premières observations sur les phénomènes d'intersexualité. Nous lui devons notre initiation à l'étude expérimentale de l'endocrinologie, et dans toutes les branches de nos recherches nous avons bénéficié de ses suggestions, de son aide, des critiques et des conseils qu'il nous a constamment prodigués. Nous avons enfin trouvé dans son laboratoire, une organisation, un outillage des plus modernes et toutes les facilités matérielles qui nous ont permis la réalisation de ce travail. Nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici à notre Maître, nos sentiments de très profonde et très respectueuse reconnaissance.

M. le Professeur A. VANDEL a orienté, à la Faculté des Sciences de Toulouse, nos premières recherches, vers l'étude cytologique de la spermatogénèse de divers Rongeurs, du comportement des hétérochromosomes, problème intimement lié à celui de la détermination génique du sexe. Dans son enseignement de Faculté, et plus particulièrement dans ses leçons sur la sexualité et le déterminisme des caractères sexuels primaires et secondaires des Vertébrés, nous avons trouvé le plan d'étude qui nous a guidés dans ce travail. Depuis cette époque Mr A. VANDEL nous a toujours incités à pénétrer plus profondément dans l'étude expérimentale des mécanismes de la différenciation sexuelle embryonnaire, et n'a jamais cessé de nous prodiguer ses conseils éclairés. Nous prions notre

Maitre de trouver ici l'expression de toute notre gratitude, et de bien vouloir considérer ce mémoire comme la réalisation de la première étape des recherches qu'il nous a suggérées.

M. le Professeur M. CAULLERY a suivi de très près nos recherches, nous a toujours témoigné un intérêt bienveillant, et accordé son précieux appui. Nous lui savons gré de l'honneur qu'il nous fait d'accepter, avec MM. les Professeurs Ch. PEREZ et P. GRASSÉ, ce mémoire comme thèse de Doctorat, et d'en présider la soutenance. Nous tenons à l'assurer de notre très respectueuse gratitude.

M. le Professeur R. COURRIER a bien voulu relire quelques chapitres de ce mémoire. Nous lui devons de précieuses suggestions en ce qui concerne l'exposé des questions touchant à ses recherches personnelles et à la description des effets produits par les hormones œstrogènes, chez les embryons de sexe mâle. M. le Professeur J. JOLLY a toujours manifesté envers nos recherches le plus bienveillant intérêt, et nous a sans cesse accordé le privilège de son concours. Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer aujourd'hui, ainsi qu'à M. le Professeur R. COURRIER nos vifs et respectueux sentiments de reconnaissance.

M. le Professeur R. MOUTOU a été notre premier professeur de Sciences Naturelles et n'a jamais cessé de s'intéresser à nos travaux; qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre gratitude, pour l'amitié bienveillante qu'il nous a toujours témoignée.

L'étude histologique qui constitue la base de notre travail a nécessité l'examen, sur coupes sériées, d'un très grand nombre d'embryons, de nouveau-nés ou d'adultes. Nous devons à l'aide de plusieurs techniciennes d'avoir pu réaliser ce long travail: Mme BAZILE, Mlle GREGORY, Mlle DARTIGUES, Mme DANYSZ nous ont rendu de nombreux services; au cours de ces deux dernières années, c'est principalement Mlle G. CHRISTOL qui nous a secondés dans cette partie technique; nous rendons ici hommage à son habileté et au concours qu'elle nous a toujours apporté.

Nous devons à l'obligeance de M. le Dr A. GIRARD et à ses collaborateurs, MM. FRIEDENSON, SANDULESCO et RAY, les diverses hormones androgènes et œstrogènes qui ont été utilisées dans nos recherches. Nous leur exprimons ici toute notre gratitude.

Les nombreux animaux sur lesquels ont été effectuées nos expériences, proviennent en grande partie des lignées sélectionnées cons-

tituées depuis plusieurs années au laboratoire par M^{me} N. DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA. Nous lui devons, ainsi qu'à M^{me} ADAMOFF, nos plus vifs remerciements pour ces dons précieux.

Les microphotographies qui illustrent ce travail ont été effectuées au service photographique de la Fondation CURIE, avec l'aide de M^{me} MOULARDE. Les dessins histologiques sont dus au talent de M^{lle} P. WACHI. Nous lui adressons, ainsi qu'à M^{me} MOULARDE, nos remerciements pour l'aide efficace apportée dans l'établissement de la documentation iconographique de ce mémoire.

La Librairie HERMANN assume la charge de la publication de ce mémoire dans une période riche en difficultés de tout ordre. Nous adressons tout particulièrement à M. FREYMANN nos plus sincères remerciements.



BIBLIOGRAPHIE

- ACKARD J. et LEAVY S. — Experimental reversal of sex in Salamanders by the injection of œstrone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 42*, p. 720.
- ALLEE W. C., COLLIAS N. E. et LUTHERMAN C. Z. — Modification of the social order in Flocks of hens by the injection of testosterone propionate. *Physiol. zool.*, 1930, *t. 12*, p. 412.
- ALLEN E. — Hormone content of the placenta and chorionic membranes. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1927, *t. 25*, p. 608.
- ALLEN E., FRANCIS B. F. et CRAIG C. W. — The effects of injections of the ovarian follicular hormone and active extracts of human placenta upon pregnant and lactating rats, their embryos and young. *The Anat. Rec.*, 1925, *t. 29* suppl., p. 379.
- AYKROYD O. E. et ZUCKERMAN S. — The effect of sex-hormone on the bulbo-urethral glands of Rhesus monkey. *J. of Anat. Lond.*, 1938, *t. 73*, p. 135.
- BALDWIN F. M. et GOLDIN H. S. — Effects of testosterone propionate on the female teleost *Xiphophorus helleri* (Heckel). *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 42*, p. 813.
- BARNSTEIN N. J. et MOSSMAN H. W. — The origine of the penile urethra and bulbo-urethral glands with particular reference to the red squirrel (*Tamiasciurus Hudsonicus*). *Anat. Rec.*, 1938, *t. 72*, p. 67.
- BASCOM K. F. — The interstitial cells of the gonads of cattle with special reference to their embryonic development and significance. *Am. J. of Anat.*, 1923, *t. 31*, p. 223.
- BAXTER J. S. — The development of the vagina in the rabbit. *J. of Anat.*, 1933, *t. 67*, p. 555.
- BENOIT J. — Recherches anatomiques, cytologiques et histophysiologiques sur les voies excrétrices du testicule chez les Mammifères. *Arch. d'Anat. d'Histol. et d'Embryol.*, 1925, *t. 5*, p. 175.
- L'ovaire, organe élaborateur des hormones sexuelles femelles. *Actualités Scientifiques*, n° 260, HERMANN, 1935.
- BERKOWITZ P. — Effect of œstrogenic substances in *Lebistes reticulatus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, *t. 36*, p. 416.
- BISHOP P. M. F., BOYCOTT M., ZUCKERMAN S. — The œstrogenic properties of « Stilboestrol » (diethylstilboestrol). *The Lancet*, 1939, *t. 236*, p. 5.
- BISSONNETTE T. H. — The development of the reproductive ducts and canals in the free-martin with comparison of the normal. *Am. J. Anat.*, 1924, *t. 33*, p. 267.
- The « High Flanker » testis in cattle, with its bearing on the pro-

- blem of the scrotum and of that of the free-martin testis. *Anat. Rec.*, 1926, *t. 33*, p. 47.
- Notes on multiple pregnancies in cattle with special reference to three cases of prenatal triplets and the free-martin involved. *Am. J. Anat.*, 1928, *t. 42*, p. 29.
- Notes on a 32 millimeter free-martin. *Biol. Bull.*, 1928, *t. 54*, p. 238.
- BOLLIGER A. et CARRODUS A. — Ambisexual action of progesterone as observed in the common australian Opossum. *Nature*, 1939, *t. 144*, p. 671.
- BOURG R. — Recherches sur l'histophysiologie de l'ovaire, du testicule et des tractus génitaux du Rat et de la Souris. *Arch. Biol.*, 1931, *t. 41*, p. 245.
- BOVY J. — Recherches sur le corps de Wolff et l'origine des connexions urogénitales chez la Souris. *Arch. Biol.*, 1929, *t. 39*, p. 139.
- BRADBURY J. T. et GAENSBAUER F. — Masculinisation of the female rat by gonadotropic extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 41*, p. 128.
- BRAMBELL F. W. R. — The development and morphology of the gonads of the mouse. ; Part I. The Morphogenesis of the indifereent gonad and of the ovary. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1927, *t. 101*, p. 391. Part II. The development of the Wolffian body and ducts. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1927, *t. 102*, p. 206. Part III. The growth of the follicles. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1928, *t. 103*, p. 258.
- The histology of an hermaphrodite pig and its developmental significance. *J. of Anat.*, 1929, *t. 63*, p. 397.
- BRAMBELL F. W. R., PARKES A. S. et FIELDING U. — Changes in the ovary of the mouse following exposure to X-rays. Part. I. Irradiation at three weeks old. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1927, *t. 101*, p. 29.
- BROUHA L. et SIMONNET H. — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles pubères. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1925, *t. 93*, p. 557.
- BROWMAN L. G. — Effects of androsterone and testosterone on œstrous cycle of rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, *t. 36*, p. 205.
- BURDICK H. O. et WHITNEY R. — Acceleration of the rate of passage of fertilized ova through the fallopian tubes of mice by massive injection of estrogenic substance. *Endocrinology*, 1937, *t. 21*, p. 637.
- — Fate of ova accelerated in their rate of passage through the fallopian tubes of mice by massive injections of Progynon-B. *Endocrinology*, 1938, *t. 22*, p. 631.
- BURNS R. K. — The sex of parabiotic twins in amphibia. *J. Exp. zool.*, 1925, *t. 42*, p. 31.
- The process of sex transformation in parabiotic amblystoma :
I. Transformation from female to male. *J. Exp. zool.*, 1930, *t. 55*, p. 123.
II. Transformation from male to female. *Ibid.*, 1931, *t. 69*, p. 339.

- III. Conversion of testis to ovary in heteroplastic pairs of
A. tigrinum and A. punctatum. *Anat. Rec.*, 1935,
t. 63, p. 101.
- Transformation of testis to ovary in heteroplastic parabiosis in amblystoma. *Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, t. 32, p. 1512.
 - Hormonal control of sex differentiation. *The American Naturalist*, 1938, t. 72, p. 207.
 - The effects of crystalline sex hormones on sex differentiation in Amblystoma.
 - I. Oestrone. *Anat. Rec.*, 1938, t. 71, p. 447.
 - II. Testosterone propionate. *Ibid.*, 1939, t. 73, p. 73.
 - Effect of testosterone propionate on sex differentiation in pouch young of Opossum. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 41, p. 60.
 - Effects of female sex hormones in young Opossums. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 41, p. 270.
 - The effects of crystalline sex hormones upon sex differentiation in the pouch young of the Opossum. *Anat. Rec.*, 1939, t. 73 (suppl.) p. 61.
 - The differentiation of sex in the Opossum (*Didelphys virginiana*) and its modification by the male hormone, testosterone propionate. *J. Morph.*, 1939, t. 65, p. 79.
 - Sex differentiation during the early pouch stages of the Opossum (*Didelphys virginiana*) and a comparison of the anatomical changes induced by male and female sex hormones. *J. Morph.*, 1939, t. 65, p. 497.
 - Histological reactions of the urinogenital sinus and its derivatives to sex hormones in young Opossums. *Anat. Rec.*, 1940, t. 76, suppl., p. 83.
 - Origin and differentiation of epithelium of urogenital sinus in the Opossum. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1941, t. 47, p. 107.
- BURRILL M. W. et GREENE R. R. — Androgenic function of the adrenals in the immature male castrate rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 40, p. 327.
- — Experimental Intersexuality : correlation between treatment and degree of masculinization of genetic female rats. *Am. J. Physiol.*, 1939, t. 126, p. 452.
 - — Androgen production in normal intact and castrate immature female rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 42, p. 764.
 - — Further studies on the andromimetic function of the immature male rat adrenal. *Endocrinology*, 1940, t. 26, p. 645.
- BURRILL M. W., GREENE R. R. et IVY A. C. — Experimental intersexuality : Lateral asymmetry in rat intersexes. *Anat. Rec.*, 1940, t. 76, p. 173.
- BURROWS H. — Action of oestrin on the coagulating glands and on certain vestigial structures in the Mouse (*Mus musculus*). *Nature* 1934, t. 134, p. 570.
- Pathological conditions induced by oestrogenic compounds in the

- coagulating gland and prostate of the mouse. *Am. J. of Cancer*, 1935, t. 23, p. 490.
- Leucocytic invasion as an accompaniment of epithelial metaplasia. *J. Path. and Bact.*, 1935, t. 41, p. 43.
- The localisation of response to œstrogenic compounds in the organs of male mice. *J. Path. and Bact.*, 1935, t. 41, p. 423.
- Separation of the pubic bones following the administration of œstrogens to male mice. *J. of Physiol.*, 1935, t. 85, p. 159.
- Vestigial structures observed in male mice after prolonged treatment with œstrogenic compounds. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1935, t. 118, p. 485.
- Changes induced by œstrogens in the adrenals of male Mice. *J. Path. and Bact.*, 1936, t. 43, p. 121.
- Changes induced by œstrone in the bulbo-urethral (Cowper's) gland of the male mouse. *J. Path. and Bact.*, 1937, t. 44, p. 481.
- Acquired resistance to œstrone in a male mouse. *J. Path. and Bact.*, 1937, t. 44, p. 699.
- An effect of testosterone on the nipples of pregnant mice. *J. Path. and Bact.*, 1937, t. 45, p. 311.
- Intersexuality induced in female rats by testosterone. *J. Path. and Bact.*, 1939, t. 48, p. 242.
- BURROWS H. et KENNAWAY N. M. — On some effects produced by applying œstrin to the skin of mice. *Am. J. of Cancer*, 1934, t. 20, p. 48.
- BUTENANDT A. — Recherches chimiques sur la spécificité physiologique du groupe des hormones génitales. *Bull. de la Soc. de Chimie Biologique*, 1937, t. 19, n° 11.
- BUYSE A. — A case of extreme sex modification in an adult bovine free-martin. *Anat. Rec.*, 1936, t. 66, p. 43.
- CAULLERY M. — *Organisme et Sexualité*. G. Doin, édit. Paris, 1942.
- CHAMPY Ch. et COUJARD R. — L'action des hormones sexuelles sur la prostate. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 125, p. 632.
- CHAPIN C. L. — A microscopic study of the reproductive system of foetal free-martin. *J. Exp. zool.*, 1917, t. 23, p. 453.
- CHAULIN-SERVINIÈRE J. — Sur les variations de la morphologie cellulaire dans le segment tubuleux de la glande sous-maxillaire de la Souris. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1942, t. 136, p. 262.
- Castration et glande sous-maxillaire de la Souris femelle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1942, t. 136, p. 335.
- COLE L. J. — Twinning in cattle with special reference to the Free-Martin. *Science*, 1916, t. 43, p. 177.
- COLLIP J. B., THOMSON D. L., BROWNE J. S. L., Mc PHAIL M. K. — Placental hormones. *Am. J. Physiol.*, 1931, t. 97, p. 513.
- COREY E. L. — Effect of prenatal and postnatal injections of pituitary gland in the white rat. *Anat. Rec.*, 1928, t. 41, p. 40.
- Foetal and early postnatal responses of rat gonads to pituitary injections. *Physiol. zool.*, 1930, t. 3, p. 379.
- COURRIER R. — Nouvelles recherches sur la folliculine. Contribution à l'étude du passage des hormones au travers du placenta. *C. R. Acad. Sc.*, 1924, p. 2192.

- Le cycle sexuel chez la femelle des Mammifères. Etude de la phase folliculaire. *Arch. Biol.*, 1924, t. 34, p. 369.
- Modifications vaginales chez la lapine au cours de la vie génitale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1926, t. 94, p. 280.
- Sur l'existence d'une crise génitale du nouveau-né chez le cobaye. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, t. 99, p. 24.
- L'hormone folliculaire inhibe-t-elle l'hormone lutéinique ? *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1928, t. 99, p. 224.
- Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né. *Proc. 2nd Internat. Congress for sex Research* (London), 1930, p. 352.
- Notes d'endocrinologie sexuelle chez le singe d'Algérie. *Bruxelles médical*, 1936, n° 18.
- COURRIER R. et COHEN-SOLAL G. — L'utricule prostatique chez le cobaye soumis à la folliculinisation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, t. 121, p. 903.
- — Sur les rapports des hormones mâle et femelle : testostérone et folliculine. Etude quantitative de leur antagonisme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 124.
- COURRIER R. et GROS G. — Crise génitale expérimentale chez la chatte nouveau-née. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. 110, p. 1021.
- — Action de la folliculine chez le singe mâle impubère. Modification des annexes. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1935, t. 118, p. 686.
- — Influence du propionate de testostérone sur l'utérus. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 127, p. 921.
- — Nouvelles recherches sur l'action du propionate de testostérone chez la femelle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 128, p. 194.
- — Sur l'action de la folliculine chez le chat mâle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 129, p. 8.
- COURRIER R. et KEHL R. — Physiologie du sexe. *Actualités Scientifiques*, n° 745, HERMANN, Paris, 1938.
- CREW F. A. E. — Studies in intersexuality. I. A peculiar type of development intersexuality in the male of domesticated mammals. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1924, t. 95, p. 90.
- CULLAGH Mc et ROY D. — Stability of testis hormone. *Endocrinology*, 1939, t. 24, p. 326.
- DANFORTH C. H. — A. gynandromorph mouse. *Anat. Rec.*, 1927, t. 35, suppl., p. 32.
- Genic and hormonal factors in biological processes. *Bull. N.-Y. Acad. Med.*, 1939, t. 15, pp. 359-375.
- DANTCHAKOFF V. — Histoire d'un coq, sa cinétique sexuelle. *Actualités Scientifiques*, n° 370, HERMANN, 1936.
- Hormones sexuelles et rôle du placenta dans l'ontogenèse des Mammifères. *C. R. Acad. Sc.*, 1936, t. 202, p. 2179.
- L'hormone mâle adulte dans l'histogenèse sexuelle du Mammifère. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, t. 123, p. 873.
- Sur l'obtention expérimentale des free-martins chez le cobaye et sur la nature du facteur conditionnant leur histogénèse sexuelle. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, t. 204, p. 195.
- Sur l'édification des glandes annexes du tractus génital dans les

- « free-Martins » et sur les facteurs formatifs dans l'histogenèse sexuelle mâle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 124, p. 407.
- Sur les effets que peut avoir une dose de 0,05 mgr. de testostérone sur l'histogenèse de la femelle chez le cobaye. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, t. 204, p. 528.
- Sur la faculté des tissus induits par l'hormone mâle, d'édifier de nouvelles structures chez l'embryon de cobaye femelle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 124, p. 516.
- Sur la relation entre déterminisme sexuel génique et sexe. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, t. 204, p. 1897.
- Sur l'action de l'hormone sexuelle chez les reptiles. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, t. 205, p. 424.
- Sur les centres producteurs des hormones sexuelles, mâle et femelle dans l'embryon et chez l'adulte, et sur le mécanisme de leur édification. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 126, p. 851.
- Réalisation du sexe à volonté par inductions hormonales. II. Inversions et déviations de l'histogenèse sexuelle chez l'embryon de Mammifère génétiquement femelle. *Bull. Biol. France et Belgique*, 1937, t. 71, p. 269.
- L'hormone mâle à la base de l'édification du pénis et de ses malformations chez les Mammifères. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 127, p. 674.
- Rôle des hormones dans la manifestation des instincts sexuels. *C. R. Acad. Sc.*, 1938, t. 206, p. 945.
- Sur les effets de l'hormone mâle dans un jeune cobaye femelle traité depuis un stade embryonnaire (inversions sexuelles). *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 127, p. 1255.
- Sur les effets de l'hormone mâle dans un jeune cobaye mâle traité depuis un stade embryonnaire (production d'hypermâles). *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 127, p. 1259.
- Sur le mécanisme des déviations sexuelles dans une femelle génétique à la suite : a) de testostéronisation ; b) du free-martinisme ; c) des tumeurs de la surrénale (virilisme). *C. R. Acad. Sc.*, 1938, t. 206, p. 1411.
- Effet du traitement hormonal de l'embryon de cobaye par la testostérone, sur ses facultés procréatrices et sur sa progéniture. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 128, p. 891.
- Effets paradoxaux d'un traitement prolongé par la testostérone, sur l'histogenèse sexuelle des femelles de cobaye testostérinisés, dès le stade embryonnaire. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 128, p. 1116.
- Action de la testostérone et édification dans l'embryon, de complexes d'organes sexuels. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 128, p. 1119.
- La folliculine dans l'histogenèse sexuelle des embryons de Mammifères. *C. R. Acad. Sc.*, 1938, t. 207, p. 1450.
- Les bases biologiques du « free-martinisme » et de « l'intersexualité hormonale » sont-elles les mêmes ? *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1939, t. 130, p. 1473.
- Der Aufbau des Geschlechts beim höheren Wirbeltier. G. Fischer Iéna, 1941.

- DANTCHAKOFF V. et KINDERIS A. — Sur les réactions que provoque la folliculine dans les ébauches des oviductes et des gonades chez le Léopard, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 127, p. 602.
- DEANESLY R. — The Androgenic activity of ovarian grafts in castrated male rats. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1938, t. 126, p. 122.
- DEANESLY R. et PARKES A. S. — Multiple activities of androgenic compounds. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1937, t. 26, p. 393.
- DISSELHORST R. — Ausführapparat und Anhangsdrüsen der männlichen Geschlechts-organe. *Lehrb. der Vergleich Mikroskop. Anat. der Wirbeltiere*, 1904, t. 4, p. 264.
- DODDS E. C. et LAWSON W. — Synthetic œstrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*, Lond., 1936, t. 137, p. 996.
- — A simple aromatic œstrogenic agent with an activity of the same order as that of œstrone. *Nature*, Lond., 1937, t. 139, p. 627.
- — Œstrogenic activity of p. hydroxyl propenyl benzene (Anol). *Nature*, Lond., 1937, t. 139, p. 1068.
- — Molecular structure in relation to œstrogenic activity. Compounds without a phenanthrene nucleus. *Proc. Roy. Soc.*, 1938, t. 125, p. 222.
- DODDS E. C., FITZGERALD M. E. H., LAWSON W. — Œstrogenic activity of some hydrocarbon derivative of ethylène. *Nature*, Lond., 1937, t. 140, p. 772.
- DODDS E. C., LAWSON W., NOBLE R. L. — Biological effects of the synthetic œstrogenic substance, 4 : 4' dihydroxy- α : β — diethylstilbène. *The Lancet*, 1938, t. 234, p. 1389.
- DODDS E. C., GOLDBERG L. LAWSON W., ROBINSON R. — Œstrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*, Lond., 1938, t. 141, p. 247.
- DONCASTER L. — The tortoiseshell tomcat — a suggestion. *Journ. of Genetics*, 1920, t. 9, p. 335.
- DOOM L. V. — Intersexuality in adult brown leghorn male as a result of œstrogenic treatment during early embryonic life. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 42, p. 310.
- DORFMAN R. I. et HAMILTON J. B. — The urinary excretion of œstrogenic substances after the administration of testosterone propionate. *Endocrinology*, 1939, t. 25, p. 33.
- DORFMAN R. I., COOK J. W. et HAMILTON J. B. — Conversion by the human of the testis hormone into the urinary androgen, androstérone. *J. of Biol. chem.*, 1939, t. 130, p. 285.
- EDINGTON C. G. — The embryological significance of certain lesions of the prepuce and neighbourhood. *Glasgow Med. J.*, 1910, t. 74, p. 98.
- ENGLE E. T. — The action of extracts of anterior pituitary and of pregnancy urine on the testes of immature rats and monkeys. *Endocrinology*, 1932, t. 16, p. 506.
- Experimentally induced descent of the testis in the Macacus monkey by hormones from the anterior pituitary and pregnancy urine. *Endocrinology*, 1932, t. 16, p. 513.

- EUVEN MC, SELYE H. et COLLIP J. B. — Effect of testostérone on somatic growth. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, t. 36, p. 390.
- FALK E. A. et PAPANICOLAOU G. N. — Effect of pregnancy urine extracts (Follutein) upon normal and transplanted gonads and upon the external genitalia in guinea pigs. *Anat. Rec.*, 1936, t. 64, suppl. p. 16.
- FEKETE E. — A case of lateral hermaphroditism in *Mus musculus*. *Anat. Rec.* 1937, t. 69, p. 151.
- FOLLEY S. J. SCOTT WATSON H. M. — Some biological properties of diethylstilboestrol. *The Lancet*, 1938, t. 235, p. 423.
- FOLLEY S. J., GUTHKELCH A. N. et ZUCKERMAN S. — The mammary gland of the Rhesus Monkey under normal and experimental conditions. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1939, t. 126, p. 469.
- FOOTE C. L. — Influence of sex hormones on development and differentiation of gonads in *Amblystoma*. *Anat. Rec.*, 1940, t. 76, suppl. p. 88.
- Response of gonads and gonoducts of *Amblystoma* larvae to treatment with sex hormones. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, t. 42, p. 519.
 - Influence of sex hormones on sex differentiation in *Amphibia* (*Rana Pipiens*). *Anat. Rec.*, 1938, t. 72, suppl. 1, p. 120.
- FOOTE C. L. et WIRSCHI E. — Effect of sex hormones on the gonads of frog larvae (*Rana clamitans*). Sex inversion in females; stability in males. *Anat. Rec.*, 1939, t. 75, p. 75.
- FORBES R. T. — Effect of injections of pituitary whole gland extract on immature alligator. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, t. 31, p. 1129.
- Studies on the reproductive system of the alligator. I. The effects of prolonged injections of pituitary whole gland extract in the immature alligator. *Anat. Rec.*, 1937, t. 70, pp. 113-133.
 - Administration of œstrone to young alligators. *Science*, 1938, t. 87, p. 282.
 - Studies on the reproductive system of the alligator. II The effects of prolonged injections of œstrone in the immature alligator. *J. Exp. zool.*, 1938, t. 78, p. 335.
 - Studies on the reproductive system of the alligator. III The action of testosterone on the accessory sex structures of recently hatched female alligators. *Anat. Rec.*, 1938, t. 72, p. 87.
 - Studies on the reproductive system of the alligator. V : The effects of injections of testosterone propionate in immature alligators. *Anat. Rec.*, 1939, t. 75, p. 51.
- FRASER ROBERTS J. A. — An extrem free-martin and a free-martin like condition in the sheep. *J. of Anat.*, 1928, t. 63, p. 87.
- FRAZIER C. N. et MU J. W. — Développement of female characteristics in adult male rabbits following prolonged administration of œstrogenic substance. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, t. 32, p. 997.
- FREED S. C., GREENHILL J. P., SOSKIN S. — Biphasic effect of male sex hormone on the pituitary of the female rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, t. 39, p. 440.

- FUGO N. W. — Some effects of hypophysectomy in chick embryogenesis. *Anat. Rec.*, 1938, t. 72, suppl. 1, p. 117.
- Hormones in the development of the chick. *Anat. Rec.* 1939, t. 75 suppl., p. 56.
- FUGO N. W. et WITSCHI E. — Removal of the hypophyseal primordium in the chick during the second day of incubation. *Acta Biologica Latvica*, 1938, t. 8, p. 73.
- GAARENSTROOM J. H. — Action of sex hormones on the development of the Müllerian duct of the chick embryo. *J. Exp. zool.*, 1939, t. 82, p. 31.
- GALLACHER T. F. — Distribution of testicular and comb growth stimulating principle in tissues. *Am. J. Physiol.*, 1928, t. 87, p. 447.
- GALLIEN L. — Action masculinisante du propionate de testostérone dans la différenciation du sexe chez *Rana temporaria* L. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, t. 205, p. 375.
- Action du benzoate de dihydrofolliculine dans la différenciation du sexe chez *Rana temporaria* L. *C. R. Acad. Sc.*, 1938, t. 206, p. 282.
- Action des hormones sexuelles dans la différenciation du sexe chez *Rana temporaria* L. *Bull. Biol. France et Belgique*, 1938, t. 72, p. 269.
- Rôle du solvant et de la méthode d'administration de la dihydrofolliculine dans la différenciation du sexe chez les Batraciens. *C. R. Acad. Sc.*, 1940, t. 211, p. 570.
- Sur l'action amphisexuelle de la dihydrofolliculine dans la différenciation du sexe chez les Batraciens. *Ibid.*, 1941, t. 212, p. 665.
- Caractères histologiques des ovariotesis obtenus chez *Rana temporaria* L., à la suite de l'action de l'œstradiol en solution aqueuse. *Ibid.*, 1941, t. 212, p. 310.
- Action du benzoate d'œstradiol en solution huileuse dans la différenciation du sexe d'une race de *Rana temporaria* L. appartenant au type indifférencié. *Ibid.*, 1941, t. 212, p. 870.
- GARDNER W. U. — Pelvic changes occurring in male mice receiving large amounts of folliculin benzoate. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, t. 33, p. 104.
- Sexual dimorphism of the pelvis of the mouse, the effect of œstrogenic hormones upon the pelvis and upon the development of scrotal hernias. *Am. J. Anat.*, 1936, t. 59, p. 459.
- GARDNER W. U. et VAN HENVERSWYN J. — Inhibition of pelvic changes occurring during pregnancy in mice by testosterone propionate. *Endocrinology*, 1940, t. 46, p. 833.
- GARDNER W. U. et PFEIFFER C. A. — Skeletal changes in mice receiving œstrogens. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, t. 37, p. 678.
- — Inhibition of œstrogenic effects on the skeleton by testosterone injections. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, t. 38, p. 599.
- GATES W. H. — Litter size, birth weight and early growth rate of mice (*Mus Musculus*). *Anat. Rec.*, 1925, t. 29, p. 183.
- GEE Mc L. C., JUHN M., DOMM L. V. — The development of secondary sex characters in capons by injections of extracts of bull testes. *Am. J. Physiol.*, 1928, t. 87, p. 406.

- GERSH I. et GROLLMAN A. — The relation of the adrenal cortex to the male reproductive system. *Am. J. Physiol.*, 1939, *t. 126*, p. 368.
- — The nature of the X-zone of the adrenal gland of the mouse. *Anat. Rec.*, 1939, *t. 75*, p. 131.
- GOLDBERG M. W. — Die chemie der männlichen Sexualhormone. — *Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung*, 1938, *t. 1*, p. 371.
- GOLDSCHMIDT R. — Le déterminisme du sexe et l'intersexualité. ALCAN, Paris, 1932.
- GORBMAN A. — Action of mammalian sex hormones in the lizard *Sceloporus occidentalis*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 42*, p. 810.
- GOWEN J. W. — Identical twins in cattle. *Biol. Bull.*, 1922, *t. 42*, p. 1.
- GRAY L. A. et LAWSON H. — Effect of testosterone propionate on ovulation and luteinization in the rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 41*, p. 108.
- GREENE R. R. — Production of experimental hypospadias in the female rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, *t. 36*, p. 503.
- GREENE R. R. et BURRILL M. W. — Experimental Intersexuality : Masculinisation of female rats by post-partum treatment with Anterior Pituitary-Like hormone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 40*, p. 514.
- — Modifications of embryonic sexual development obtained by giving large amounts of estrogens to the pregnant rat. *Am. J. Physiol.*, 1939, *t. 126*, p. 510.
- — Maintenance of gestation in the castrate pregnant rat with androgens. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 42*, p. 585.
- — Androgenic function of A. P. L. stimulated ovaries in immature rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 42*, p. 761.
- — Lack of demonstrable androgenic activity of desoxycorticosterone acetate. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, *t. 43*, p. 382.
- — The recovery of testes after androgen induced inhibition. *Endocrinology*, 1940, *t. 26*, p. 516.
- GREENE R. R. et IVY A. C. — The experimental production of intersexuality in the female rat with testosterone. *Science*, 1937, *t. 86*, p. 200.
- GREENE R. R. et WIGODSKY H. S. — Effect of local application of testosterone in an ointment on growth of penis in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, *t. 39*, p. 307.
- GREENE R. R., BURRILL M. W. et IVY A. C. — Further effects of androgenic substance on sexual development in the female white rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, *t. 38*, p. 1.
- — — Masculinization of female rats by postnatal administration of male sex hormone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, *t. 38*, p. 4.
- — — Some effects of androsterone on sexual development in the female rat. *Science*, 1938, *t. 87*, p. 396.
- — — Experimental intersexuality : The production of feminized

- male by antenatal treatment with œstrogens. *Science*, 1938, t. 88, p. 130.
- — — The experimental production of intersexuality in the female rat. *Am. J. of Obst. and Gyn.*, 1938, t. 36, p. 1038.
- — — Progesterone is androgenic. *Endocrinology*, 1939, t. 24, p. 351.
- — — Experimental intersexuality : Modification of sexual development of the white rat with a synthetic œstrogen. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1939, t. 41, p. 169.
- — — Experimental intersexuality : The paradoxical effects of œstrogens on the sexual development of the female rat. *Anat. Rec.*, 1939, t. 74, p. 429.
- — — Experimental intersexuality : the effect of antenatal androgens on sexual development of female rats. *Am. J. Anat.*, 1939, t. 65, p. 415.
- — — Œstrogen induced hypospadias in the female rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, t. 43, p. 32.
- GRICOUROFF G. — Sur le processus histologique de la mucification du vagin du cobaye. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1941, t. 135, p. 641.
- GROS G. — Sur l'action du diethyl-Stilbœstrol chez le chat. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1939, t. 131, p. 172.
- HAIN A. M. — The physiology of pregnancy in the rat : an hormonal investigation into the mechanism of parturition. Effect on the female rat of the antenatal administration of œstrin to the mother. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1935, t. 25, p. 131.
- The effect (a) of litter-size on growth and (b) of œstrone administered during lactation (rat). *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1935, t. 25, p. 303.
- The physiology of pregnancy in the rat : further data on the passage of hormones via the placenta and the mother's milk. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1936, t. 26, p. 29.
- The physiology of pregnancy in the rat : The combined action of male and female hormones (Testosterone propionate and Œstrone). *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1937, t. 26, p. 293.
- Œstrogenic and androgenic substances in advanced pregnancy. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1939, t. 29, p. 139.
- HALL K. — The structure and development of the urethral sinus in the male white mouse with notes on its occurrence in other rodents. *J. of Anat.*, 1936, t. 70, p. 413.
- The clitoris of the rat after ovariectomy and the injection of sex hormones. *J. of Path. and Bact.*, 1938, t. 47, p. 19.
- HAMILTON J. B. — Endocrine control of the scrotum and a « sexual skin » in the male rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1936, t. 35, p. 386.
- Masculinizing effect of male hormone substance upon female reproductive tract. *Anat. Rec.*, 1937, t. 67, suppl. p. 22.
- The effect of male hormone upon the descent of the testes. *Anat. Rec.*, 1938, t. 70, p. 533.
- Precocious masculine behavior following administration of synthetic male hormone substance. *Endocrinology*, 1938, t. 23, p. 53.

- HAMILTON J. B. et GARDNER W. U. — Effects in female young born of pregnant rats injected with androgens. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, t. 37, p. 570.
- HAMILTON J. B. et GOLDEN W. R. C. — Responses of the female to male hormone substances. *Endocrinology*, 1939, t. 25, p. 737.
- HAMILTON J. B. et HUBERT G. — Effect of synthetic male hormone substance on descent of testicles in human cryptorchidism. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, t. 39, p. 4.
- HAMILTON J. B. et WOLFE J. M. — Prostatic type of paraurethral glands induced in female rats by administration of male sex hormone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, t. 36, p. 465.
- — The effect of male hormone substances upon birth and prenatal development in the rat. *Anat. Rec.*, 1938, t. 70, p. 433.
- HART D. B. — On the role of the developing epidermis in forming sheaths and lumina to organs, illustrated specially in the development of the prepuce and urethra. *J. of Anat. and Physiol.*, 1907, t. 42, p. 50.
- HARTMAN C. G. — The free-martin and its reciprocal : Opossum, man, dog. *Science*, 1920, t. 52, p. 469.
- HARTMAN C. H. et LEAGUE B. — Description of a sex intergrade Opossum with an analysis of the constituents of its gonad. *Anat. Rec.*, 1925, t. 29, p. 283.
- HECKEL G. P. et ALLEN W. M. — Inhibition of parturition in the rabbit by the injection of oestrogenic hormone. *Science*, 1938, t. 87, p. 302.
- — Maintenance of the corpus luteum and inhibition of parturition in the rabbit by injection of oestrogenic hormone. *Endocrinology*, 1939, t. 24, p. 137.
- HILL R. T. — Thyroid feeding and ovarian androgens. *Anat. Rec.*, 1938, t. 70, suppl., p. 37.
- Ovaries secrete male hormones :
- I. Restoration of the castrate type of seminal vesicle and prostate gland to normal by grafts of ovaries in mice. *Endocrinology*, 1937, t. 21, p. 495.
- III. Temperature control of male hormone output by grafted ovaries. *Endocrinology*, 1937, t. 21, p. 633.
- HILL R. T. et GARDNER W. U. — Maintenance of accessory organs by ovarian grafts in castrate male mice. *Anat. Rec.*, 1936, t. 64, suppl. p. 21.
- HILL R. T. et STRONG H. T. — Ovaries secrete male hormones : IV. Effect of ovarian androgens on accessory size in the mouse. *Endocrinology*, 1938, t. 22, p. 663.
- Ovaries secrete male hormone : V. A comparison of some synthetic androgens with the naturally occurring ovarian androgen in mice. *Endocrinology*, 1940, t. 27, p. 79.
- HOOPES E. C. — Prolonged pregnancy in albino rat following injection of pregnancy urine extract. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, t. 31, p. 1115.
- HOWARD E. — Is the adrenal X zone andromimetic ? *Am. J. of Physiol.*, 1937, t. 119, p. 339.

- Adrenalectomy in mice and the replacement of X zone bearing adrenals by cortical extract with special reference to adrenal-gonadal relationships. *Ibid.*, 1937, t. 120, p. 36.
 - A temporary phase of extra-testicular andromimetic hormone production in rodents associated with the adrenal X zone. *Ibid.*, 1938, t. 123, p. 105.
 - The representation of the adrenal X zone in rats in the light of observations on X zone variability in mice. *Am. J. Anat.*, 1938, t. 62, p. 351.
 - Effects of castration on the seminal vesicles as influenced by age, considered in relation to the degree of development of the adrenal X zone. *Ibid.*, 1939, t. 65, p. 105.
 - The effect of adrenalectomy on the seminal vesicles and prostates of castrated mice. *Am. J. Physiol.*, 1939, t. 126, p. 539.
 - A note on the reactions of the mouse uterus to ovariectomy in the presence of the X zone. *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 1939, t. 65, p. 341.
- HOWARD E. et GROLLMAN A. — The effects of extracts of the adrenal cortex on growth and the reproductive system of normal rats with particular reference to intersexuality. *Am. J. Physiol.*, 1934, t. 107, p. 480.
- HU C. K. et FRAZIER C. N. — Relation between female sex hormone and dewlap in the rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, t. 38, p. 116.
- — Masculinization of adult female rabbit following injection of testosterone propionate. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 42, p. 820.
 - — The effect of the ovary and of urinary oestrogens on the growth of hair in the rabbit. *Anat. Rec.*, 1940, t. 77, p. 155.
- HUMPHREY R. R. — Studies on sex reversal in *Amblystoma*. XI. Reversal in *A. tigrinum* females induced by ectopic implantation of testis preprimordia. *Anat. Rec.*, 1938, t. 72, p. 451.
- The growth of gonads derived from heteroplastic transplants of their primordia in *Amblystoma*. *Am. J. Anat.*, 1939, t. 65, p. 35.
- INGLE D. J. et FISHER G. T. — Effect of Adrenalectomy during gestation on the size of the adrenal glands of newborn rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, t. 39, p. 149.
- JEWELL F. M. — Sex ratio in foetal cattle. *Biol. Bull.*, 1931, t. 41, p. 259.
- JONGH S. E. (De). — Menformon und Schangerschaft. *Acta brev. Neerl. Physiol.*, 1933, t. 3, p. 68.
- Geschlechts hormone und Schleimhautabstossung in männlichen Genital apparat (Demonstration). *Ibid.*, 1933, t. 3, p. 112.
 - Dei Einfluss von Geschlechts hormonen auf die Prostata und ihre Umgebung bei der Maus., *Ibid.*, 1935, t. 5, p. 28.
- JONGH S. E. (De) et KORTEWEG R. — Der Einfluss von ovar-implantationen auf die Genitalien der Kastrierten männlichen Maus. *Acta brev. neerl. Physiol.*, 1936, t. 5, p. 7.
- JONGH S. E. (De) et VAN DER WOERD L. A. — Die Hemmung der paradoxen oestron wirkung durch Testosteronester. *Acta brev. Neerl. Physiol.*, 1938, t. 8, p. 173.

- — Deir Einfluss der Lebeusalters auf die Art und den Unifang der paradoxen Oestron wirkungen. *Ibid.*, 1939, t. 9, p. 21.
- JONGH S. E. (De), KOK D. J. et VAN DER WÆRD L. A. — Paradoxe Wirkungen des Follikelhormons bei männlichen Tieren, II : die Beeinflussbarkeit durch gonadotropes Hormon ; die Beziehungen zur Prostatahypertrophie. *Arch. int. Pharmacodyn. et Therap.*, 1938, t. 58, p. 310.
- JOHN MARY et GUSTAVSON R. G. — The response of a vestigial Müllerian duct to the female hormone and the persistence of such rudiments in the male fowl. *Anat. Rec.*, 1932, t. 52, p. 299.
- KABACK J. M. — Männliches geschlechtshormon aus Frauenurin. *Endokrinologie*, 1932, t. 10, p. 12.
- KEHL R. — Action de la folliculine de Mammifère sur l'oviducte de la tortue. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1930, t. 105, p. 512.
- Action de l'androsterone sur le « segment sexuel » urinaire de l'Uromastix femelle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 127, p. 142.
- KELLY G. L. — Effects of injections of female sex hormone (oestrin) on conception and pregnancy in guinea pig. *Surg. Gynec. et Obst.*, 1931, t. 52, p. 713.
- KINGERY H. M. — Oogenesis in the white mouse. *J. of Morphol.*, 1917, t. 30, p. 261.
- KIRKHAM W. B. — The prolonged gestation period in the suckling mice. *Anat. Rec.*, 1916, t. 11, p. 31.
- KOCH F. C. — The male sex hormones. *Physiol. Reviews*, 1937, t. 17, p. 153.
- KOCHAKIAN C. D. — Excretion of male hormones. *Endocrinology*, 1937, t. 21, p. 60.
- The excretion and fate of androgens. II concerning the conversion of androgens to oestrogens. *Endocrinology*, 1938, t. 23, p. 463.
- KORENCHEVSKY V. — Biological properties of testosterone. *Nature*, 1936, t. 137, p. 494.
- The female prostatic gland and its reaction to male sexual compounds. *J. of Physiol.*, 1937, t. 90, p. 371.
- The bisexual properties and cooperative activity of sexual hormones and their effects on females. *British Medical J.*, 1937, t. 2, p. 896.
- KORENCHEVSKY V. et DENNISON M. — The effect of oestrone on normal and castrated male rats. *Biochem. J.*, 1934, t. 28, p. 1474.
- — The effect on male rats of the simultaneous administration of male and female sexual hormones and the relation to the assay of the hormones. *Biochem. j.*, 1934, t. 28, p. 1486.
- — The manifold effect of testicular hormone (as extracted from human urine or synthetically prepared) and of oestrone on males, as judged by experiments on rats. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1935, t. 28, p. 71.
- — Histological changes in the organs of rats injected with oestrone alone or simultaneously with oestrone and testicular hormone. *J. of Path. and Bact.*, 1935, t. 41, p. 323.
- — The histology of the sex organs of ovariectomized rats treated with male or female sex hormone alone or with both simultaneously. *J. of Path. and Bact.*, 1936, t. 42, p. 91.

- — The assay of transdehydroandrosterone and its effects on male and female gonadectomized rats. *Biochem. j.*, 1936, t. 30, p. 1514.
- — The histological changes in the sex organs of spayed rats induced by testosterone and œstrone. *J. of Path. and Bact.*, 1936, t. 43, p. 345.
- KORENCHEVSKY V. et HALL K. — The bisexual and cooperative properties of the sex hormones as shown by the histological investigation of the sex organs of female rats treated with these hormones. *J. of Path. and Bact.*, 1937, t. 45, p. 681.
- KORENCHEVSKY V., DENNISON M. et BROVSIN I. — The assay and the effect of testosterone on rats compared with those of other sexual hormones. *Biochem. j.*, 1936, t. 30, p. 558.
- KORENCHEVSKY V., DENNISON M. et SIMPSON S. L. — The prolonged treatment of male and female rats with androsterone and its derivatives, alone or together with œstrone. *Biochem. j.*, 1935, t. 29, p. 2534.
- KOZELKA A. W. et GALLAGHER T. F. — Effect of male hormone extracts, theelin and theelol on the chick embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, t. 31, p. 1143.
- KREDIET G. — Croissance appositionnelle du tissu testiculaire chez les intersexués. *Acta. Neerl. morph. norm. and path.*, 1937, t. 1, p. 24.
- Masculinisation « par » tumeurs chez une poule. *Ibid.*, 1938, t. 2, p. 48.
- Ovariotestes bei einem pferde. *Ibid.*, 1938, t. 2, p. 62.
- Changement de sexe chez une vache. *Ibid.*, 1939, t. 2, p. 195.
- The origin of ovariotestes in mammals. *Ibid.*, 1939, t. 2, p. 223.
- KREUTZER H. H. — Über die reste der Weiblichen urogenitalverbindung (epoophoron und rete ovarii) bei einigen Säugetieren. *Arch. Neerl. zool.*, 1937, t. 3, p. 1.
- LACASSAGNE A. — Métaplasie épidermoïde de la prostate provoquée chez la souris par des injections répétées de fortes doses de folliculine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. 113, p. 590.
- Action de la folliculine sur le développement des organes génitaux du lapin mâle. *Ibid.*, 1934, t. 116, p. 95.
- Modifications de l'épithélium vésical chez la souris atteinte de rétention urinaire à la suite d'injections d'œstrone. *Ibid.*, 1935, t. 120, p. 833.
- Modifications progressives de l'utérus de la souris sous l'action prolongée de l'œstrone. *Ibid.*, 1935, t. 120, p. 1156.
- Histophysiological consequences of prolonged treatment with œstrone begun at birth — dans : « Certain biological problems relating to cancer, hormones and radiation » publié par The International Cancer Research Foundation of Philadelphia, 1936.
- Dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire chez la souris. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1940, t. 133, p. 180.
- Mesure de l'action des hormones sexuelles sur la glande sous-maxillaire de la souris. *Ibid.*, p. 227.
- Réactions de la glande sous-maxillaire à l'hormone mâle chez la souris et le rat. *Ibid.*, p. 539.
- LACASSAGNE A. et CAUSSÉ R. — Modifications des glandes salivaires de

- la souris consécutivement à la section de la corde du tympan. *Ibid.*, 1941, t. 135, p. 241.
- — Dimorphisme sexuel de la glande retrolinguale chez la souris. *Ibid.*, p. 525.
- LACASSAGNE A. et RAYNAUD A. — Modifications du clitoris de la souris sous l'influence de la testostérone agissant dès la naissance. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 125, p. 351.
- — Injection de testostérone dans la vésicule séminale du rat castré pour accroître la sensibilité de ce test biologique de l'hormone mâle. *Ibid.*, 1937, t. 126, p. 576.
- — Effets sur la souris, d'injections longtemps répétées de propionate de testostérone. *Ibid.*, 1939, t. 130, p. 689.
- LACASSAGNE A. et VILLELLA E. — Processus histologiques de la métaplasie épidermoïde des lobes prostatiques postérieurs chez la souris mâle folliculinisée. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. 114, p. 870.
- LAMPTON A. et MILLER A. J. — The influence of temperature on the internal secretory activity of transplanted ovaries in the female rat. *Endocrinology*, 1940, t. 26, p. 519.
- LEUCKART R. — Zur Morphologie und anatomie der Geschlechtorgane. *Göttingen Studien*, 1847, t. 2, p. 155.
- LEVIN L., KATZMAN P. A. et DOISY E. A. — Effects of oestrogenic substances and the luteinizing factor on pregnancy in the albino rat. *Endocrinology*, 1931, t. 15, p. 207.
- LILLIE F. R. — The theory of the free-martin. *Science*, 1916, t. 43, p. 611.
- Sex determination and sex differentiation in mammals. *Proc. Nat. Acad. Sciences*, 1917, t. 3, p. 464.
- The Free-Martin ; a study of the action of sex hormones in the foetal life of cattle. *J. of Exp. zool.*, 1917, t. 23, p. 371.
- Supplementary notes on twins in cattle. *Biol. Bull.*, 1923, t. 44, p. 47.
- LILLIE F. R. et BASCOM K. F. — An early stade of the free-martin and the parallel history of the interstitial cells. *Science N. Y.*, 1922, t. 55, p. 624.
- LIPSCHUTZ A. — On the internal secretion of the sexual glands. *J. of Physiol.*, 1917, t. 51, p. 283.
- Umwandlung der Clitoris in ein penisartiges Organ bei der experimentellen Maskulierung. *Arch. f. Entwicklungsmech. der organismen*, 1918, t. 44, p. 196.
- Sur une malformation intersexuelle chez le cobaye. *C. R. Acad. Sc.*, 1924, t. 179, p. 1625.
- Analyse par fractionnement du temps de latence de l'effet hormonal féminin chez des mâles féminisés. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1925, t. 92, p. 141.
- Masculinisation par résection partielle de l'ovaire chez le cobaye. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. 112, p. 1272.
- Androgenic activity in the female mammal. *Nature*, 1937, t. 140, p. 892.
- Epidermisation de la muqueuse du col utérin après intervention ovarienne expérimentale. *Bull. Acad. Med.*, 1937, t. 117, p. 65.
- Hyperplasie expérimentale de l'endomètre avec prolifération

- atypique et tumorale de l'épithèle utérin après des interventions ovariennes, *Gyn. et Obst.*, 1937, t. 36, p. 407 ; 1938, t. 37, p. 17.
- LIPSCHUTZ A. et ADAMBERG L. — Hyperféminisation et rut prolongé. Base endocrine de l'hyperféminisation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1935, t. 93, p. 1413.
- LIPSCHUTZ A. et TILTZO M. — Le problème de l'hyperféminisation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1925, t. 92, p. 143.
- LIPSCHUTZ A. et VOSS H. E. V. — Déclenchement de l'action hormonale féminine par castration testiculaire dans l'hermaphrodisme expérimental glandulaire. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, t. 90, p. 1239.
- MAHONEY J. J. — The embryonic and postnatal development of the female prostate gland in the albino rat. *Anat. Rec.*, 1939, t. 75, suppl., p. 122.
- MARSMAN W. S. — New investigations regarding the free-martin. *Acta Neerl. Morph. Norm. and Path.*, 1937, t. 1, p. 115.
- MARRIAN G. F. — The chemistry of the œstrogenic hormones. *Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung*, 1938, t. 1, p. 419.
- MARTIN S. J. — Effect of certain endocrine secretions on the X zone of the adrenal cortex of the mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1930, t. 28, p. 41.
- MAZER M. et MAZER C. — The effect of prolonged testosterone propionate administration on the immature and adult female rat. *Endocrinology*, 1939, t. 24, p. 175.
- — The effects of testosterone propionate on the ovariectomized mature rats. *Endocrinology*, 1940, t. 26, p. 662.
- MELCHIONNA R. H. et FLANDERS S. — The Physiological response of ocular transplants of the seminal vesicle in the female rabbits. *Endocrinology*, 1938, t. 23, p. 468.
- MERTON H. — Studies on reproduction in the albino mouse. I : The period of gestation and the time of parturition. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, 1938, t. 58, p. 80.
- MILLER R. A. — Spermatogenesis in a sex-reversed female and in normal males of the domestic fowl, *Gallus domesticus*. *Anat. Rec.*, 1938, t. 70, p. 155.
- MÖHLIG R. C. et ALLEN N. M. — Intersexuality. *J. Am. Med. Assoc.* 1939, t. 112, p. 1938.
- MOORE C. R. — On the physiological properties of the gonads as controllers of somatic and psychical characteristics. I. The rat. *J. Exper. zool.*, 1919, t. 28, p. 137.
- On the physiological properties of the gonads as controllers of somatic and psychical characteristics. III. Artificial hermaphroditism in rats. *J. Exper. zool.*, 1921, t. 33, p. 129.
- On the physiological properties of the gonads as controllers of somatic and psychical characteristics. IV. Gonad transplantation in the guinea pig. *J. Exp. zool.*, 1921, t. 33, p. 365.
- A critique of sex hormone antagonism. *Proc. 2nd Internat. Congress for Sex Research* (London), 1930, p. 293.
- Modification of sexual development in the Opossum by sex hormones. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 40, p. 544.

- Biology of the testes — in *Sex and Internal Secretions*, 2 éd. 1939, p. 353.
- MOORE C. R. et BODIAN D. — Opossum pouch young as experimental material. *Anat. Rec.*, 1940, *t. 76*, p. 319.
- MOORE C. R. et GALLAGHER T. F. — On the prevention of castration effects in mammals by testis extract injection. *Am. J. Physiol.*, 1929, *t. 89*, p. 388.
- MOORE C. R. et Mc GEE L. C. — On the effects of injecting lipoid extracts of bull testes into castrated guinea pigs. *Am. J. Physiol.*, 1928, *t. 87*, p. 436.
- MOORE C. R. et PRICE D. — The question of sex hormone antagonism. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1930, *t. 28*, p. 38.
- — Gonad hormone functions and the reciprocal influence between gonads and hypophysis, with its bearing on the problem of sex hormone antagonism. *Am. J. Anat.*, 1932, *t. 50*, p. 13.
- — Some effects of testosterone and testosterone-propionate in the rat. *Anat. Rec.*, 1938, *t. 71*, p. 59.
- MOORE C. R., GALLAGHER T. F. et KOCH F. C. — The effects of extracts of testis in correcting the castrated condition in the fowl and in the mammal. *Endocrinology*, 1929, *t. 13*, p. 367.
- MOORE C. R., HUGUES W. et GALLAGHER T. F. — Rat seminal vesicle cytology as a testis hormone indicator and the prevention of castration changes by testis extract injection. *Am. J. Anat.*, 1930, *t. 45*, p. 109.
- MOORE C. R., PRICE D. et GALLAGHER T. F. — Rat prostate cytology as a testis hormone indicator and the prevention of castration changes by testis-extract injection. *Am. J. Anat.*, 1930, *t. 45*, p. 71.
- MORREL J. A., POWERS H. H. et VARLEY J. R. — A new source of ovarian follicular hormone. — *Endocrinology*, 1930, *t. 14*, p. 28.
- NATHANSON I. T. et RAWSON R. W. — Effect of testosterone propionate on genital tract of adrenalectomized and ovariectomized immature female rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, *t. 42*, p. 482.
- NATHANSON I. T., FRANSEEN C. C. et SWEENCY A. R. — Nature of the action of testosterone on genital tract of the immature female rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, *t. 39*, p. 385.
- NELSON W. O. et GALLAGHER T. F. — Some effects of androgenic substances in the rat. *Science*, 1936, *t. 84*, p. 230.
- NELSON W. O. et MERCKEL C. G. — Effects of androgenic substances in the female rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, *t. 36*, p. 823.
- NELSON D., GREENE R. R. et WELLS J. A. — Variations in the effectiveness of percutaneously applied androgens in the rat. *Endocrinology*, 1940, *t. 26*, p. 651.
- NEUMANN H. O. et PETER F. — Die Hormonausscheidung in Kindersalter. *Ztschr. f. Kinderh.*, 1931, *t. 52*, p. 24.
- NEWTON W. H. — « Pseudo-parturition » in the mouse and the relation of the placenta to post-partum oestrus. *J. of Physiol.*, 1935, *t. 84*, p. 196.
- Hormones and the placenta. *Physiol. Reviews*, 1938, *t. 18*, p. 419.
- NOBLE R. L. — Effect of synthetic oestrogenic substances on the body

- growth and endocrine organs of the rat. *The Lancet*, 1938, *t.* 235, p. 192.
- NOBLE G. K. et GREENBERG B. — Testosterone propionate, a bisexual hormone in the American chameleon. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, *t.* 44, p. 460.
- OHNISHI Y. — Ueber, den Einfluss der endokriner Drüsen auf die Entwicklung der Hühnerembryonen ; Ueber den Einfluss der Hinterlappen substance der Hypophyse. *Folia Endocrinol. Japon*, 1931, *t.* 7, p. 59 (Analyse parue dans *Endocrinology*, 1940).
- PALMER A. et ZUCKERMAN S. — Further observations on the similarity of stilboestrol and natural oestrogenic agents. *The Lancet*, 1939, *t.* 236, p. 933.
- PAPANICOLAOU G. N. et FALK E. A. — Action of pregnancy urine extracts (Follutein) on the external genitalia of the female guinea pigs. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, *t.* 31, p. 750.
- PAPANICOLAOU G. N., RIPLEY H. S. et SHORR E. — Inhibitory effects of male sex hormone on human menstruation and their evaluation by vaginal smears. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, *t.* 37, p. 689.
- PARKER F. et TENNEY B. — A study of the oestrogenic content of the tissues in pregnancy. *Endocrinology*, 1938, *t.* 23, p. 492.
- — Further studies of the hormone content of human tissues in pregnancy. *Endocrinology*, 1940, *t.* 26, p. 527.
- PARKES A. S. — The effect of X-Ray sterilization on the development of the accessory organs of reproduction in the mouse. *J. Roy. Mic. Soc.*, 1927, p. 97.
- On the synergism between oestrin and oxytocin. *J. of Physiol.*, 1930, *t.* 49, p. 463.
- Androgenic activity of ovarian extracts. *Nature*, 1937, *t.* 132, p. 965.
- Source of Androgenic and oestrogenic substances of the urine. *The Lancet*, 1937, p. 902.
- PARKES A. S. et BELLERBY C. W. — Studies on the Internal secretions of the ovary : II. The effect of injection of the oestrus producing hormone during pregnancy. *J. of Physiol.*, 1926, *t.* 62, p. 145.
- IV. The significance of occurrence of oestrin in the placenta. *Ibid.*, 1927, *t.* 62, p. 385.
- PARKES A. S. et ZUCKERMAN S. — Experimental hyperplasia of the prostate. *The Lancet*, 1935, *t.* 228, p. 925.
- — Effects of oestrone on the primate prostate. *Proc. Physiol. Soc.*, 1935, *t.* 84, p. 15.
- PARKES A. S., DODDS E. C. et NOBLE R. L. — Interruption of early pregnancy by means of orally active oestrogens. *British Med. J.*, 1938, p. 557.
- PASCHKIS K. E., SHAY H., GERSHON-COHEN H. et FELS S. S. — Masculinization of female rats treated with testosterone propionate. *Am. J. of Physiol.*, 1940, *t.* 129, p. 191.
- PFEIFFER C. A. — Functional capacities of ovaries of new-born after transplantation into adult ovariectomized rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, *t.* 31, p. 479.

- Origin of functional differences between male and female hypophyses. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, t. 32, p. 603.
- Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads. *Am. J. Anat.*, 1936, t. 58, p. 195.
- Effect of ovarian transplants upon the development and maintenance of the seminal vesicle and prostate gland of the albino rat. *Anat. Rec.*, 1936, t. 65, p. 213.
- Some effects of testes transplants in female mice. *Anat. Rec.*, 1938, t. 70, suppl. p. 62.
- Function of the luteal-like cells in the mouse ovary. *Anat. Rec.*, 1939, t. 75, suppl. p. 73.
- The effects of experimentally induced enocrine imbalance in female mice. *Anat. Rec.*, 1939, t. 75, p. 465.
- PLAAGE J. C. et LAMAR J. K. — Natural occurrence of imperforate vagina in the adult female albino rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 42, p. 52.
- PRICE D. — Normal development of the prostate and seminal vesicle of the rat with a study of experimental post-natal modifications. *Am. J. of Anat.*, 1936, t. 60, p. 79.
- Normal development and regression of the prostate gland of the female rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 41, p. 580.
- RAYNAUD A. — Modifications apportées précocement dans la structure de la vessie et de l'urètre du chat par des injections de dihydrofolliculine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 126, p. 215.
- Intersexualité provoquée chez la souris femelle par injection d'hormone mâle à la mère en gestation. *Ibid.*, 1937, t. 126, p. 866.
- Etude histologique du tractus génital des souris femelles transformées expérimentalement en free-martins. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, t. 205, p. 1453.
- Formation d'un urètre mâle, d'un pénis et absence de vagin chez les souris femelles intersexuées. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 127, p. 503.
- Comportement sexuel des souris femelles intersexuées. *Ibid.*, 1938, t. 127, p. 993.
- Intersexualité obtenue expérimentalement chez la souris femelle par action hormonale. *Bull. Biol. France et Belgique*, 1938, t. 72, p. 297.
- Masculinisation des embryons femelles de souris par injection de dehydroandrosterone à la mère en gestation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 129, p. 289.
- Sur le sort de l'épididyme et du canal de Wolff chez quelques souris femelles intersexuées séparées dès la naissance de leur mère injectée à la testostérone. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. 129, p. 528.
- Etude de l'appareil génital femelle des souris intersexuées n'ayant pas reçu d'injections d'hormone mâle après la naissance. *Ibid.*, 1938, t. 129, p. 637.
- Evolution du tractus génital mâle chez les souris femelles intersexuées ne recevant pas d'hormone mâle après la naissance. *Ibid.*, 1938, t. 129, p. 632.

- Développement et différenciation des diverses parties du tractus génital mâle des souris femelles intersexuées recevant après la naissance des injections de propionate de testostérone. *Ibid.*, 1938, t. 129, p. 1033.
- Effets du dipropionate d'œstradiol injecté à la souris en gestation. *Ibid.*, 1939, t. 130, p. 872.
- Etude de l'appareil génital (gonades, canaux de Wolff et de Müller) des souris mâles intersexuées obtenues par injection de dipropionate d'œstradiol à la mère en gestation. *Ibid.*, 1939, t. 130, p. 1012.
- Etude de l'urètre, des glandes annexes et des organes génitaux externes des souris mâles intersexuées. *Ibid.*, 1939, t. 130, p. 1061.
- Particularités histologiques de la région uro-génitale des souris nouveau-nées des deux sexes. *Ibid.*, 1939, t. 131, p. 10.
- Modifications apportées dans la structure histologique et la topographie de la région uro-génitale des souris nouveau-nées, par l'injection d'œstradiol à la mère en gestation. *Ibid.*, 1939, t. 131, p. 270.
- Féminisation des embryons mâles de souris par injection de dihydrostilbœstrol à la mère en gestation. *Ibid.*, 1939, t. 131, p. 218.
- Effets d'un mélange de dipropionate d'œstradiol et de propionate de testostérone sur la différenciation sexuelle de l'embryon mâle du poulet. *C. R. Acad. Sc.*, 1940, t. 211, p. 489.
- Effets sur la différenciation sexuelle des embryons, d'un mélange de dipropionate d'œstradiol et de propionate de testostérone injecté à la souris en gestation. *Ibid.*, 1940, t. 211, p. 572.
- Répartition topographique histologique du glycogène dans le tractus uro-génital de la souris nouveau-née. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1940, t. 134, p. 574.
- Variation de la teneur en glycogène des cellules du sinus uro-génital des embryons de souris sous l'effet de l'injection d'hormones génitales à la mère en gestation. *Ibid.*, 1941, t. 135, p. 491.
- Réactions du sinus uro-génital des embryons de souris aux hormones génitales injectées à la mère en gestation. *C. R. Acad. Sc.*, 1941, t. 213, p. 187.
- Formations tubulaires syncytiales et épithéliales observées dans les ovaires de rats et de souris recevant des injections d'hormones génitales. *Annales d'Endocrinologie*, 1941, t. 2, p. 13.
- Injections de doses élevées de propionate de testostérone à la souris en gestation ; leurs effets sur le tractus génital mâle des fœtus de sexe femelle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1941, t. 135, p. 1582.
- Etat du tractus génital femelle des souris femelles nouveau-nées provenant de mères ayant reçu de fortes doses de propionate de testostérone pendant la gestation. *Ibid.*, 1941, t. 135, p. 1587.
- Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale de la Souris. *Bull. Biol. France et Belgique*, 1942. *Supplément* N° 29.
- Histogenèse de l'utricule prostatique de la Souris mâle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1942, t. 136, p. 117.

- Histogenèse, chez l'embryon femelle de Souris, de l'homologue de l'utricule prostatique du mâle. *Ibid.*, 1942, t. 136, p. 121.
- RAYNAUD A. et LACASSAGNE A. — Influence de l'hormone mâle et de l'hormone femelle sur la structure histologique du pénis de la souris. *Ibid.*, 1937, t. 126, p. 868.
- RAUTHER M. — Ueber den Genital apparat einiger Nager und Insectivoren insbesondere die akzessorischen Genitaldrüsen derselben. *Je-naische Zeitschrift f. Naturwiss.*, 1904, t. 38, p. 377.
- RETTERER E. — Note sur le développement du pénis et du squelette du gland chez certains rongeurs. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1887, t. 39, p. 496.
- Du développement du fourreau et de la partie libre de la verge des mammifères quadrupèdes. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1890, t. 42, p. 551.
- Du développement du prépuce, de la couronne du gland et du col du pénis chez l'embryon humain. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1890, t. 42, p. 528.
- Sur l'origine et l'évolution de la région ano-génitale des mammi-fères. *J. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1890, t. 26, p. 126.
- Sur l'origine du vagin de la femme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1891, t. 43, p. 291.
- Sur le développement comparé du vagin et du vestibule des mam-mifères. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1891, t. 43, p. 312.
- Sur le développement et les homologies des organes génito-uri-naires du cobaye femelle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1903, t. 55, p. 1570.
- RETTERER E. et LELIÈVRE A. — Etude de la castration chez le chat. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1912, t. 73, p. 184.
- — Influence de la castration sur l'évolution et les transforma-tions cellulaires. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1913, t. 74, p. 1403.
- RETTERER E. et NEUVILLE H. — L'os pénien et clitoridien de quelques Félin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1913, t. 75, p. 165.
- — Du gland des Félin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1913, t. 75, p. 314.
- RICKARDS E. et JONES F. W. — On abnormal sexual characters in twin goats. *J. of Anat.*, 1918, t. 52, p. 265.
- RILEY G. M. — The responses of the gonads of Nestling Passerines (*Passer domesticus* and *Agelaius phœniceus*) to gonadotropic sub-stances. — *Anat. Rec.*, 1938, t. 72, suppl., p. 118.
- RILEY G. M. et WITSCHI E. — Comparative effects of light stimulation and administration of gonadotropic hormones on female spar-rows. *Endocrinology*, 1938, t. 5, p. 618.
- RINGOEN A. R. — The effect of theelin administration upon the repro-ductive system of the female english sparrow, *Passer domes-ticus* L. *J. Exp. zool.*, 1940, t. 83, p. 379.
- RISLEY P. L. — Development of embryonic gonad grafts in juvenile Dia-mond-back Terrapins. *Anat. Rec.*, 1938, t. 72, p. 101.
- ROBSON J. M. — Inhibition of cestrus and of vaginal response to cestrone by testosterone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1936, t. 35, p. 49.

- Quantitative data on the inhibition of œstrus by testosterone, progesterone and certain other compounds. *J. of Physiol.*, 1938, *t. 92*, p. 371.
- Maintenance of Pregnancy in the hypophysectomized rabbit by the administration of œstrin. *J. of Physiol.*, 1939, *t. 95*, p. 83.
- ROSE B. — On a sex difference of the histamine content of blood of the rat. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, *t. 39*, p. 306.
- RUBINSTEIN H. S., ARBANEL A. R. et NADER D. N. — Influence of testosterone propionate on vaginal opening in the immature albino rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, *t. 39*, p. 20.
- RUBOVITS W. H. et SAPHIR W. — Intersexuality. *J. of Am. med. assoc.*, 1938, *t. 110*, p. 1823.
- RUSCH P. H. — Reversal of œstrin-induced prostatic pathology in mice by the use of testosterone. *Endocrinology*, 1937, *t. 21*, p. 511.
- RUTH E. B. — The os priapi : a study in bone development. *Anat. Rec.*, 1934, *t. 60*, p. 231.
- SAINT-LOUP R. — Sur les vésicules séminales et l'utérus mâle des rongeurs. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1894, 10^e série, *t. 1*, p. 32.
- SALMON U. J. — The effect of testosterone propionate on the genital tract of immature female rat. *Endocrinology*, 1938, *t. 23*, p. 779.
- SALMON U. J. et SALMON A. A. — Effect of pregninolone (17-ethinyl testosterone) on genital tract of immature female rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, *t. 43*, p. 709.
- SAND K. — Experiments on the internal secretion of the sexual glands, especially on experimental hermaphroditism. *J. of Physiol.*, 1919, *t. 53*, p. 257.
- Etudes expérimentales sur les glandes sexuelles chez les Mammifères. *J. Physiol. et Pathol.*, 1921, *t. 19*, p. 305.
- L'Hermaphroditisme expérimental. *J. Physiol. et Pathol.*, 1922, *t. 20*, p. 472.
- SANDYS O. C. et ZUCKERMAN S. — Observations on the cervix uteri and the urethra of monkeys. *J. of Anat.*, Lond., 1938, *t. 72*, p. 352.
- SAYLES DUANE E. — Postnatal development of reproductive system in male guinea pigs and its relation to testis hormone secretion. *Physiological zoology*, 1939, *t. 12*, p. 256.
- SCAMMON R. E. — The prenatal growth and natal involution of the human uterus. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1926, *t. 23*, p. 687.
- The growth of the human reproductive system. *Proc. 2nd Internat. Congress for sex research* (London), 1930, p. 118.
- SCIPIADES E. — Effect of testosterone injections upon the course of pregnancy in unoperated and in castrated rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, *t. 37*, p. 242.
- SELYE H. — Postnatal masculinization of the female rat by means of testosterone propionate. *Anat. Rec.*, 1940, *t. 76*, p. 145.
- SELYE H., COLLIP J. B., THOMSON D. L. — Endocrine interrelations during pregnancy. *Endocrinology*, 1935, *t. 19*, p. 151.
- SIEGERT F. — Welchen Einfluss haben die Schwangerschaftshormone auf das Wachstum des Feten und die Schwangerschaftsveränderungen der Mutter ? *Arch. f. Gynak.*, 1930, *t. 143*, p. 72.
- SHANE Du G. P., LEVINE W. T., PFEIFFER C. A., WITSCHI E. — Experi-

- mental constant œstrus and the notion of antigonadotropic hormones. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, *t. 33*, p. 339.
- SIMPSON S. L. et JOLL C. A. — Feminization in a male adult with carcinoma of the adrenal cortex. *Endocrinology*, 1938, *t. 22*, p. 595.
- SINDRAM I. S., VAN DER WERD L. A. et de JONGH S. E. — Ueber das os priapi unter dem einfluss der Geschlechtshormone. *Acta Neerl. Morph.*, 1939, *t. 2*, p. 237.
- SKOWRON S. — Interruption de la gestation chez des lapines sous l'influence de l'hormone génitale mâle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1935, *t. 119*, p. 431.
- SKOWRON S. et SKARZYNSKI B. — Le passage de l'hormone folliculaire à travers le placenta du lapin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, *t. 112*, p. 1604.
- SMITH P. E. et DORTZBACH C. — The first appearance in the anterior pituitary of the developing pig foetus, of detectable amounts of the hormones stimulating ovarian maturity and general body growth. *Anat. Rec.*, 1931, *t. 43*, p. 277.
- SNYDER F. F. — Factors concerned in the duration of pregnancy. *Physiol. Reviews*, 1938, *t. 18*, p. 578.
- SOLLENBERGER R. T. et HAMILTON J. B. — The effect of testosterone propionate upon the sexual behavior of castrated male guinea pigs. *J. of comparative psychology*, 1939, *t. 28*, p. 81.
- SOULE S. D. — The présence of estrogenic hormones in maternal and foetal circulation. *Am. j. Obst. and Gynec.*, 1938, *t. 35*, p. 309.
- STARKEY W. F. et LEATHEN J. H. — Gonadotropic action of testosterone propionate on the immature mouse ovary. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, *t. 39*, p. 218.
- — Action of œstrone on sexual organs of immature male cats. *Anat. Rec.*, 1939, *t. 75*, p. 85.
- STARKEY W. F. et SCHMIDT F. C. H. — The effect of testosterone-propionate on the X-zone of the mouse adrenal. *Endocrinology*, 1938, *t. 23*, p. 339.
- STOLL R. — L'agénésie de l'hypophyse et de la thyroïde est sans influence sur le développement de l'embryon de poulet. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1939, *t. 130*, p. 926.
- STRONG M. T. et HILL R. T. — Androgenic hormone of mouse ovaries not identical with testosterone propionate (oreton). *Anat. Rec.*, 1938, *t. 70*, suppl., p. 76.
- STUZMANN J. — Die accessorischen Geschlechtsdrüsen von *Mus decumanus*, und ihre Entwicklung. *Zeitsch. f. die Gesamten Naturwissenschaften*, 1898, *t. 71*, p. 257.
- TISLOWITZ R. — The action of œstrogens in inducing mitoses in the muscle, connective tissue and epithelium of the prostate and seminal vesicle of mice as determined by the colchicine technique. *Anat. Rec.*, 1939, *t. 75*, p. 265.
- TOURNEUX M. F. — Sur le développement de la verge et spécialement du gland, du prépuce et de la portion balanique du canal de l'urètre chez l'homme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1887, *t. 39*, pp. 551, 604, 632.
- Sur l'origine et l'évolution de la région ano-génitale des mammifères. *J. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1890, *t. 26*, p. 126.

- TURNER C. D. — Intra-ocular heterotransplantation of gonads and sex accessories from the albino mouse to the albino rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, t. 36, p. 314.
- The modification of sexual differentiation in genetic female mice by the prenatal administration of testosterone propionate. *J. Morph.*, 1939, t. 65, p. 353.
- The influence of testosterone propionate upon sexual differentiation in genetic female mice : postnatal androgen alone and in combination with prenatal treatments. *J. Exp. Zool.*, 1940, t. 83, p. 1.
- TURNER C. D. et BURKHARDT W. L. — Andromimetic effect of oestrogens upon the clitoris of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 42, p. 279.
- TURNER C. D., HAFFEN R., STRUETT A. — Some effects of testosterone on sexual differentiation of female albino mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 42, p. 107.
- TURNER C. W., FRANK A. H., LOMAS C. H. et NIBLER C. W. — A study of the oestrus producing hormone in the urine of cattle during pregnancy. *University of Missouri Agr. Exp. Station Res. Bull.*, 1930, p. 150.
- VAN DER WERD L. A. — Der uterus masculinus unter dem Einfluss verschiedener Hormone. *Acta Brev. Neerl.*, 1936, t. 6, p. 55.
- Über die Nomenklatur der Akzessorischen Geschlechtsdrüsen der Männlichen Ratte. *Acta Neerl. morph. norm. et pathol.*, 1938, t. 2, p. 84.
- Die Ausführungsgänge der Akzessorischen Geschlechtsdrüsen in der Umgebung des colliculus Seminalis der Ratten. *Acta Neerl. morph. norm. and pathol.*, 1938, t. 2, p. 88.
- VINTEMBERGER P. — L'utricule prostatique de l'homme, organe glandulaire annexe de l'appareil génital. *Arch. Anat. Histol. et Embryol.*, 1926, t. 5, p. 533.
- WADE N. J. et DOISY E. A. — The prolonged administration of theelin and theol to male and female rats and its bearing on reproduction. *Endocrinology*, 1935, t. 19, p. 77.
- WAGENEN VAN G. — The effects of oestrin on the urogenital tract of the male monkey. *Anat. Rec.*, 1935, t. 63, p. 387.
- WELLER D., OVERHOLSER M. D. et NELSON W. O. — The Effect of oestrin on the prostate gland of the albino rat and mouse. *Anat. Rec.*, 1936, t. 65, p. 149.
- WELLS L. J. — Effect of oestrin on accessory reproductive organs of the male ground squirrel (*Citellus tridecemlineatus*). *Anat. Rec.*, 1936, t. 64, p. 475.
- Reproductive organs of two mammalian hermaphrodites and their response to injections of pregnant mare serum. *Anat. Rec.*, 1937, t. 67, p. 233.
- WHITNEY R. et BURDICK H. O. — Acceleration of the rate of passage of fertilized ova through the fallopian tubes of rabbits by massive injections of Progynon B. *Endocrinology*, 1938, t. 22, p. 639.
- WIESNER B. P. — The post-natal development of the genital organs in the albino rat, with a discussion of a new theory of sexual diffe-

- rentiation. *J. of Obst. and Gyn.*, 1934, *t. 41*, p. 867, et 1935, *t. 42*, p. 8.
- WILKINS L., FLEISCHMANN W. et HOWARD J. E. — Macrogenitosomia precox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal and dead from cortico-adrenal insufficiency. *Endocrinology*, 1940, *t. 26*, p. 385.
- WILLIER H. B. — Structures and homologies of free-martin gonads. *J. Exp. Zool.*, 1921, *t. 33*, p. 63.
- The embryological foundations of sex in Vertebrates. *Sex and Internal Secretions*, 1932, p. 94.
- Experimentally produced sterile gonads and the problem of the origin of germ cells in the chick embryo. *Anat. Rec.*, 1937, *t. 70*, p. 89.
- WILLIER H. B., GALLAGHER T. F. et KOCH F. C. — Sex-modification in the chick embryo resulting from injections of male and female hormones. *Proc. Nation. Acad. Sciences*, 1935, *t. 21*, p. 625.
- — — The action of male and female sex hormones upon the reproductive glands and ducts of the chick embryo. *Anat. Rec.*, 1935, *t. 61*, suppl., p. 50.
- — — The modification of sex development in the chick embryo by male and female sex hormones. *Physiological zool.*, 1937, *t. 10*, p. 101.
- WILLIER H. B., RAWLES M. E. et KOCH F. C. — Biological differences in the action of synthetic male hormones on the differentiation of sex in the chick embryo. *Proc. Nation. Acad. Sciences*, 1938, *t. 24*, p. 176.
- WISLOCKI G. B. — Twining in marmosets (*Edipomidas geoffroyi*). *Anat. Rec.*, 1938, *t. 70*, suppl., p. 83.
- WISLOCKI G. B. et SNYDER F. F. — Note on the failure of anterior lobe extract to pass from foetus to mother. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, *t. 30*, p. 196.
- WITSCHI E. — Testis grafting in tadpoles of *Rana temporaria* L. and its bearing on the hormone theory of sex determination. *J. Exp. Zool.*, 1927, *t. 47*, p. 269.
- Studies on sex differentiation and sex determination in amphibians :
- I. Development and sexual differentiation of the gonads of *Rana sylvatica*. *J. Exp. Zool.*, 1929, *t. 52*, p. 235.
 - II. Sex reversal in female tadpoles of *Rana sylvatica* following the application of high temperature. *Ibid.*, p. 267.
 - III. Rudimentary hermaphroditism and Y chromosome in *Rana temporaria*. *Ibid.*, 1929, *t. 54*, p. 157.
 - IV. The geographical distribution of the sex races of the European grass frog (*Rana temporaria* L.). A contribution to the problem of the evolution of sex. *Ibid.*, 1930, *t. 56*, p. 149.
 - V. Range of the cortex-medulla antagonism in parabiotic twins of *Ranidae* and *Hylidae* ; *Ibid.*, 1931 *t. 58*, p. 113.
 - VI. The nature of Bidder's organ in the toad. *Ibid.*, 1933, *t. 62*, p. 461.

- VII. Sex in two local races of the spotted Salamander, *Amblystoma maculatum* Shaw. *Ibid.* 1933, *t.* 65, p. 215.
- VIII. Experiments on inductive inhibition of sex differentiation in parabiotic twins of salamanders. *Anat. Rec.*, 1936, *t.* 66, p. 483.
- On the separate chemical control of embryonic sex differentiation and of secondary sex characters. *Bull. Soc. Biol. Lettonie*, 1936, *t.* 5, p. 79.
 - Comparative physiology of the Vertebrate hypophysis (Anterior and intermediate lobes). *Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology*, 1937, *t.* 5, p. 180.
 - Stimulative and inhibitive induction in the development of primary and secondary sex characters. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1937, *t.* 23, p. 35.
 - Hormonal control of seasonal phenomena in Birds. *IX^e Congrès Ornithologique international*, Rouen, 1938, pp. 431-435.
 - Modification of the development of sex in lower vertebrates and in mammals. *Sex. and Internal Secretions*, 2^e édit., 1939, p. 145.
- WITSCHI E. et CROWN E. N. — Hormones and sex determination in fishes and in frogs. *Anat. Rec.*, 1937, *t.* 70, p. 121.
- WITSCHI E. et MILLER R. A. — Ambisexuality in the female starling. *J. Exp. Zool.*, 1938, *t.* 79, p. 475.
- WITSCHI E. et PFEIFFER C. A. — The hormonal control of œstrus, ovulation and mating in the female rat. *Anat. Rec.*, 1935, *t.* 64, p. 85.
- WITSCHI E. et RILEY G. M. — Effects of inbreeding and selection on the frequency of prostates in female rats. *Genetics*, 1939, *t.* 24, p. 90.
- WITSCHI E., MAHONEY J. J. et RILEY G. M. — Occurrence of prostatic lobes in the female rat. *Biologischen Zentralblatt*, 1938, *t.* 58, p. 30.
- WOLFF E. — Sur la réaction des canaux de Müller des oiseaux aux hormones sexuelles. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, *t.* 123, p. 237.
- L'évolution après l'éclosion, des poulets mâles transformés en intersexués par l'hormone femelle injectée aux jeunes embryons. *Arch. Anat. Hist. Embryol.*, 1936, *t.* 23, p. 1.
 - L'hypophyse et la thyroïde jouent-elles un rôle dans le déterminisme expérimental de l'intersexualité chez l'embryon de poulet. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, *t.* 126, p. 1217.
 - Sur l'existence d'hormones intermédiaires susceptibles de masculiniser les femelles et de féminiser les mâles chez l'embryon de poulet. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, *t.* 128, p. 420.
- WOLFF E. et GINGLINGER A. — Sur la production expérimentale d'intersexués par injection de folliculine à l'embryon de poulet. *C. R. Acad. Sciences*, 1935, *t.* 200, p. 2118.
- Caractères des intersexués obtenus expérimentalement chez l'embryon de poulet. *Ibid.*, 1935, *t.* 200, p. 2221.
 - Sur la transformation des poulets mâles en intersexués par injection d'hormone femelle (folliculine) aux embryons. *Arch. Anat. Hist. et Embryol.*, 1935, *t.* 20, p. 219.
- WOLFF E. et STOLL R. — Le rôle de l'hypophyse dans le développement embryonnaire du poulet, d'après l'étude des cyclocéphales expérimentaux. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, *t.* 126, p. 1215.

- WOMACK E. B. et KOCH F. C. — Studies on the extraction of the testicular hormones from tissues and on its quantitative distribution therein. *Endocrinology*, 1932, t. 16, p. 267.
- — The testicular hormone content of human urine. *Endocrinology*, 1932, t. 16, p. 273.
- ZAHARESCU-KARAMAN N. et NASTASE A. — La crise génitale des nouveau-nés. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, t. 107, p. 394.
- — La crise génitale des nouveau-nés provoquée par l'hormone sexuelle ovarienne. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, t. 107, p. 396.
- ZUCKERMAN S. — An embryological interpretation of changes induced by œstrogens in the male reproductive tract. *The Lancet*, 1936, t. 230, p. 135.
- Effect of sex hormones on the prostate of monkeys. *The Lancet*, 1936, p. 242.
- The endocrine control of the prostate. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1936, t. 29, p. 1557.
- Inhibitory effect of testosterone propionate on experimental prostatic enlargement. *The Lancet*, 1936, p. 1259.
- Morphological and functional homologies of the male and female reproductive systems. *British Med. J.*, 1936, p. 864.
- The effects of prolonged œstrogenic stimulation on the prostate of the Rhesus monkey. *J. of Anat.* 1938, t. 72, p. 264.
- Development of the vagina in the green monkey (*Cercopithecus æthiops sabaeus*). *J. Anat. Lond.*, 1938, t. 72, p. 471.
- The female prostate in the green monkey (*Cercopithecus æthiops sabaeus*). *J. Anat. Lond.*, 1938, t. 72, p. 472.
- The histogenesis of tissues sensitive to œstrogens. *Biological Reviews*, 1940, t. 15, p. 231.
- ZUCKERMAN S. et KROHN P. L. — The hydatids of Morgagni under normal and experimental conditions. *Phil. trans. Roy. Soc. London*, 1937, t. 228, p. 147.
- ZUCKERMAN S. et PARKES A. S. — Observations on the structure of the uterus masculinus in various primates. *J. of Anat. Lond.*, 1935, t. 69, p. 484.
- — The effects of œstrone on the prostate and uterus masculinus of various species of primate. *J. of Anat. Lond.*, 1936, t. 70, p. 323.
- ZUCKERMAN S. et SANDYS O. C. — Further observations on the effects of sex hormones on the prostate and seminal vesicles of Monkeys. *J. of Anat.*, 1939, t. 73, p. 597.



DEUXIÈME THÈSE

Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale des embryons de souris.

Vu et approuvé :

Paris, le 15 mai 1942.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

P. MONTEL.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL.

